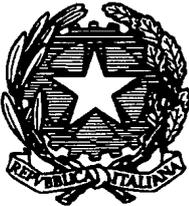
Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 174 del 27 luglio 1999 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 27 luglio 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

N. 141

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 23 giugno 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Zaleplon Wyeth Medical Ireland» - Zaleplon. (Decreto UAC/C n. 61/1999).

DECRETO MINISTERIALE 23 giugno 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Sonata» - Zaleplon. (Decreto UAC/C n. 62/1999).

DECRETO MINISTERIALE 5 luglio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Simulect» - Basiliximab. (Decreto UAC/C n. 63/1999).

DECRETO MINISTERIALE 9 luglio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Pritor» - Telmisartan. (Decreto UAC/C n. 64/1999).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 23 giugno 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Zaleplon Wyeth Medical Ireland» - Zaleplon. (Decreto UAC/C N. 61/1999).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/99/099/001 5 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale;

EU/1/99/099/002 - 5 mg - capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale;

EU/1/99/099/003 - 5 mg - capsula rigida - blister, 14 capsule uso orale;

EU/1/99/099/004 - 10 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale;

EU/1/99/099/005 - 10 mg - capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale;

EU/1/99/099/006 - 10 mg - capsula rigida - blister, 14 capsule uso orale;

Titolare A.I.C.: Wyeth Research (UK) Limited, Huntercombe Lane South, Taplow Maidenhead, Berkshire, SL 6 0PH United Kingdom.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 13 marzo 1999, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «ZALEPLON WYETH MEDICAL IRELAND» - Zaleplon;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del Regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 11/12 maggio 1999 dalla Commissione unica del farmaco;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «ZALEPLON WYETH MEDICAL IRELAND» - Zaleplon, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «ZALEPLON WYETH MEDICAL IRELAND» - Zaleplon, nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

5 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale - n. 034387011/E (in base 10), 10TF23 (in base 32);

5 mg - capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale - n. 034387035/E (in base 10), 10TF2V (in base 32);

5 mg - capsula rigida - blister, 14 capsule uso orale - n. 034387035/E (in base 10), 10TF2V (in base 32);

10 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale - n. 034387047/E (in base 10), 10TF37 (in base 32);

10 mg - capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale - n. 034387050/E (in base 10), 10TF3B (in base 32);

10 mg - capsula rigida - blister, 14 capsule uso orale - n. 034387062/E (in base 10), 10TF3Q (in base 32).

Titolare A.I.C.: Wyeth Research (UK) Limited, Huntercombe Lane South, Taplow Maidenhead, Berkshire, SL 6 OPH United Kingdom.

Art. 2.

La specialità medicinale «ZALEPLON WYETH MEDICAL IRELAND» - Zaleplon, è classificata in classe *C*, come richiesto dall'azienda.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita e di consumo.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta titolare dell'autorizzazione.

Roma, 23 giugno 1999

Il dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 5 mg di zaleplon.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco e marrone chiaro opaco con una banda dorata, una "W" e il dosaggio "5 mg"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamentegravi

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Posologia:
Zaleplon-Wyeth Medica Ireland può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. La somministrazione dopo i pasti ritarda di circa 2 ore il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima, ma il livello globale di assorbimento non è alterato.

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

La dose giornaliera totale di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età) e pertanto la prescrizione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland ai bambini non è raccomandata.

Insufficienza epatica: poichè la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 5 mg.

Insufficienza renale: non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, in quanto la farmacocinetica di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non è alterata in pazienti con insufficienza renale (ved. Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

4.3 Controindicazioni

Grave insufficienza epatica
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
Sindrome di apnea nel sonno
Miastenia grave
Insufficienza respiratoria grave
Bambini (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (Vedere Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, sezione 4.5)

Tolleranza
Dopo l'uso ripetuto per alcune settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza
L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound e ansia
Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere Posologia e Modo di Somministrazione, sezione 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di fenomeni rebound, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospoensione del trattamento.

Amnesia
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda. Tale condizione si verifica più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti dovrebbero assicurarsi di essere capaci di avere un sonno ininterrotto di 4 ore o più dopo aver preso Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti comportamentali. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di

questo prodotto deve essere sospeso. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Gruppi particolari di pazienti
Uso negli Anziani
Zaleplon-Wyeth Medica Ireland può essere somministrato negli anziani compresi i pazienti sopra i 75 anni di età. Il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente negli anziani, sia di sesso maschile che femminile, inclusi quelli di età superiore ai 75 anni, in confronto a quello di soggetti sani di giovane età.
Poichè i pazienti anziani possono essere sensibili agli effetti degli ipnotici, si raccomanda una dose da 5 mg (vedere Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2 e Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

Alcool e abuso di farmaci
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Compromissione epatica
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (ved. Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da leggera a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale, il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente rispetto a quello di soggetti sani, ma questi pazienti sono esposti a più alti livelli dei metaboliti inattivi di zaleplon.

Insufficienza respiratoria
I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi).

Bambini
Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età),pertanto nei bambini non è raccomandata la prescrizione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool. Ciò influenza la capacità di guidare o usare macchinari.

Deve essere presa in considerazione l'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC. In caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale.

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi anche un aumento del senso di euforia, inducendo un aumento della dipendenza fisica.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di parecchi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide

ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

La somministrazione contemporanea di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland con un forte inibitore selettivo del CYP3A4 quale il ketoconazolo o l'eritromicina farebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Pertanto deve essere usata cautela quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente a Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

I dati disponibili su Zaleplon-Wyeth Medica Ireland sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (ved. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, punto 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con placebo, il 6% dei pazienti trattati Zaleplon-Wyeth Medica Ireland ed il 4% di quelli trattati con placebo hanno avuto sonnolenza. Globalmente, sulla base dei risultati degli studi clinici, gli effetti indesiderati più evidenti che ci si possono attendere con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland includono lieve cefalea, astenia, sonnolenza e senso di barcollamento.

Amnesia
Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsiamnesia anterograda, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, sezione 4.4).

Depressione
Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili.può rendersi manifesta una preesistente depressione

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti collaterali di tipo comportamentale. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Dipendenza
L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (ved. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, punto 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Con le benzodiazepine e i farmaci benzodiazepino-simili sono stati riportati casi di abuso.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili per uso orale, è necessario indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni respiratoria e cardiovascolare devono essere attentamente controllate in un reparto di terapia intensiva.

Il sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono stato di torpore, confusione mentale e letargia; nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Zaleplon-Wyeth Medica Ireland Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico, che è strutturalmente diverso dalle benzodiazepine e da altri ipnotici. Zaleplon si lega selettivamente al recettore benzodiazepinico di tipo I.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC NO5CF03

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (ved.

Proprietà Farmacocinetiche, punto 5.2). In associazione con le sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, l'alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, queste proprietà sono responsabili per le caratteristiche globali di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

L'efficacia di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland, la latenza del sonno è risultata diminuita per un periodo fino a 4 settimane nei pazienti non anziani. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 5 mg ed è diminuita consistentemente con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland, si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland, nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce anche un metabolismo presistemico, che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione
Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa 1,4 ± 0,3 l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteinico.

Metabolismo
Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emi-vita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione
Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette percento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di zaleplon a ratti e cani ha provocato aumento del peso del fegato e

delle ghiandole surrenali; comunque, questi aumenti si sono verificati ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima, sono stati reversibili, non sono stati associati a cambiamenti degenerativi microscopici nel fegato o nelle ghiandole surrenali, e sono stati conformi agli effetti osservati negli animali con altri composti che si legano ai recettori benzodiazepinici. In uno studio di tre mesi in cani prepubescenti si è verificata una riduzione significativa del peso sia della prostata che dei testicoli ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima. La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/Kg/die non ha provocato tumorigenicità farmaco-correlata. La sominimistrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio elevati (≥100 mg/Kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo dei tumori epatici benigni ma non di quelli maligni. L'aumento dell'incidenza dei tumori epatici benigni nei topi è stato probabilmente un evento di tipo adattivo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171). Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto in un liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato S-13050): shellac, lecitina, simeticone, ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di PVC/PVDC alluminio da 7, 10 e 14 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario).

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wyeth Research (UK) Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 10 mg di zaleplon.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco con una banda rosa, una "W" e il dosaggio "10 mg"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamentegravi

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Posologia:
Zaleplon-Wyeth Medica Ireland può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. La somministrazione dopo i pasti ritarda di circa 2 ore il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima, ma il livello globale di assorbimento non è alterato.

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

La dose giornaliera totale di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età) e pertanto la prescrizione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland ai bambini non è raccomandata.

Insufficienza epatica: poichè la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 5 mg.

Insufficienza renale: non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, in quanto la farmacocinetica di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non è alterata in pazienti con insufficienza renale (ved. Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

4.3 Controindicazioni

Grave insufficienza epatica
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
Sindrome di apnea nel sonno
Miastenia grave
Insufficienza respiratoria grave
Bambini (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (Vedere Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, sezione 4.5)

Tolleranza
Dopo l'uso ripetuto per alcune settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza
L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound e ansia
Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere Posologia e Modo di Somministrazione, sezione 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di fenomeni rebound, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospoensione del trattamento.

Amnesia
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda. Tale condizione si verifica più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti dovrebbero assicurarsi di essere capaci di avere un sonno ininterrotto di 4 ore o più dopo aver preso Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti comportamentali. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di

questo prodotto deve essere sospeso. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Gruppi particolari di pazienti
Uso negli Anziani
Zaleplon-Wyeth Medica Ireland può essere somministrato negli anziani compresi i pazienti sopra i 75 anni di età. Il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente negli anziani, sia di sesso maschile che femminile, inclusi quelli di età superiore ai 75 anni, in confronto a quello di soggetti sani di giovane età.
Poichè i pazienti anziani possono essere sensibili agli effetti degli ipnotici, si raccomanda una dose da 5 mg (vedere Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2 e Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

Alcool e abuso di farmaci
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Compromissione epatica
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (ved. Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da leggera a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale, il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente rispetto a quello di soggetti sani, ma questi pazienti sono esposti a più alti livelli dei metaboliti inattivi di zaleplon.

Insufficienza respiratoria
I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi).

Bambini
Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età),pertanto nei bambini non è raccomandata la prescrizione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool. Ciò influenza la capacità di guidare o usare macchinari.

Deve essere presa in considerazione l'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC. In caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici; medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale.

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi anche un aumento del senso di euforia, inducendo un aumento della dipendenza fisica.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di parecchi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide

ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

La somministrazione contemporanea di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland con un forte inibitore selettivo del CYP3A4 quale il ketoconazolo o l'eritromicina farebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Pertanto deve essere usata cautela quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente a Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

I dati disponibili su Zaleplon-Wyeth Medica Ireland sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (ved. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, punto 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con placebo, il 6% dei pazienti trattati Zaleplon-Wyeth Medica Ireland ed il 4% di quelli trattati con placebo hanno avuto sonnolenza. Globalmente, sulla base dei risultati degli studi clinici, gli effetti indesiderati più evidenti che ci si possono attendere con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland includono lieve cefalea, astenia, sonnolenza e senso di barcollamento.

Amnesia

Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsiamnesia anterograda , il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, sezione 4.4).

Depressione
Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili.può rendersi manifesta una preesistente depressione

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti collaterali di tipo comportamentale. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Dipendenza
L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (ved. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, punto 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Con le benzodiazepine e i farmaci benzodiazepino-simili sono stati riportati casi di abuso.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili per uso orale, è necessario indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni respiratoria e cardiovascolare devono essere attentamente controllate in un reparto di terapia intensiva.

Il sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono stato di torpore, confusione mentale e letargia; nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Zaleplon-Wyeth Medica Ireland. Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico, che è strutturalmente diverso dalle benzodiazepine e da altri ipnotici. Zaleplon si lega selettivamente al recettore benzodiazepinico di tipo I.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC N05CF03

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (ved. Proprietà Farmacocinetiche, punto 5.2). In associazione con le sue caratteristiche di legame selettivo con

il sottotipo del recettore, l'alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, queste proprietà sono responsabili per le caratteristiche globali di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

L'efficacia di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland, la latenza del sonno è risultata diminuita per un periodo fino a 4 settimane nei pazienti non anziani. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 5 mg ed è diminuita consistentemente con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland , si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland , nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce anche un metabolismo presistemico, che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione
Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa 1,4 ± 0,3 l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteinico.

Metabolismo
Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emi-vita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione
Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette percento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di zaleplon a ratti e cani ha provocato aumento del peso del fegato e delle ghiandole surrenali; comunque, questi aumenti si sono verificati ad alti dosaggi, multipli della dose

terapeutica massima, sono stati reversibili, non sono stati associati a cambiamenti degenerativi microscopici nel fegato o nelle ghiandole surrenali, e sono stati conformi agli effetti osservati negli animali con altri composti che si legano ai recettori benzodiazepinici. In uno studio di tre mesi in cani prepubescenti si è verificata una riduzione significativa del peso sia della prostata che dei testicoli ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima. La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/Kg/die non ha provocato tumorigenicità farmaco-correlata. La sominìstrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio elevati (≥100 mg/Kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo dei tumori epatici benigni ma non di quelli maligni. L'aumento dell'incidenza dei tumori epatici benigni nei topi è stato probabilmente un evento di tipo adattivo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171). Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto in un liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105): shellac, titanio biossido (E171), idrossido di ammonio, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di PVC/PVDC alluminio da 7, 10 e 14 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario).

Non pertinente.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Wyeth Research (UK) Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

8. **NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

ALLEGATO II

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
Wyeth Medica Ireland.
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 5 giugno 1996 dall'Irish Medicines Board.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DI IMMISSIONE IN COMMERCIO

Essendo zaleplon già oggetto di un'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio con il marchio denominato "Sonata", rilasciata ad un titolare che appartiene al medesimo gruppo industriale farmaceutico del titolare della presente autorizzazione di immissione in commercio, quest'ultimo dovrà consultare la Commissione prima della commercializzazione effettiva del farmaco " Zaleplon-Wyeth Medica Ireland "

In tale occasione, il titolare dovrà fornire i campioni o facsimili definitivi dell'imballaggio esterno e del condizionamento primario che intende utilizzare nei vari Stati membri in cui "Zaleplon-Wyeth Medica Ireland" sarà commercializzato (articolo 10, paragrafo 3 della direttiva 92/27/CEE del Consiglio).

GU L 113 del 30.04.1992, pag. 8.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

TESTO DELL'ASTUCCIO
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg, 7 capsule
Zaleplon

Lato 1
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
capsule rigide da 5 mg
zaleplon
7 Capsule

Lato 2
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Research (UK) Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
(zaleplon)
capsule rigide da 5 mg
7 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n. :

Lembo 2
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
7 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5mg, 10 capsule
Zaleplon

Lato 1
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg
zaleplon
10 Capsule

Lato 2
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Research (UK) Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
10 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n.

Lembo 2
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
10 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND Zaleplon capsule rigide da 5 mg. 14 capsule

<u>Lato 1</u>
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg
zaleplon
14 Capsule

<u>Lato 2</u>
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Research (UK) Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

<u>Lato 3</u>
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg
zaleplon
Wyeth

<u>Lato 4</u>
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
14 Capsule

<u>Lembo 1</u>
Data di scadenza:
Lotto n.

<u>Lembo 2</u>
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
14 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND Zaleplon capsule rigide da 10 mg, 7 capsule

Lato 1

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
zaleplon
7 Capsule

Lato 2

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Research (UK) Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
Zaleplon
Wyeth

Lato 4

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
7 Capsule

Lembo 1

Data di scadenza:
Lotto n.

Lembo 2

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
7 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND Zaleplon capsule rigide da 10 mg. 10 capsule

Lato 1

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
zaleplon
10 Capsule

Lato 2

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Research (UK) Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
10 Capsule

Lembo 1

Data di scadenza:
Lotto n.

Lembo 2

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
10 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND Zaleplon capsule rigide da 10 mg, 14 capsule

Lato 1
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
zaleplon
14 Capsule

Lato 2
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Research (UK) Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
14 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n. :

Lembo 2
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
14 Capsule
Wyeth

TESTO DEL BLISTER
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND Zaleplòn capsule rigide da 5 mg

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 5 mg
Wyeth
(zaleplòn)

Data di scadenza
Lotto n.

TESTO DEL BLISTER
ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND Zaleplon capsule rigide da 10 mg

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND capsule rigide da 10 mg
Wyeth
(zaleplon)

Data di scadenza
Lotto n.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 5 mg capsule rigide
(zaleplon)

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a prendere il medicinale. Queste informazioni non hanno lo scopo di sostituirsi alle istruzioni del Suo medico ma di fornire una guida per l'uso corretto del medicinale. Se desidera avere maggiori informazioni su Zaleplon-Wyeth Medica Ireland , consulti il Suo medico o il farmacista.

INFORMAZIONI SU ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
Il principio attivo in ogni capsula di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è zaleplon 5 mg.

Le capsule contengono anche cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171).

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto nel liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato S-13050): shellac, lecitina, simeticone, ossido di ferro giallo (E172).

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è una capsula che l'aiuterà a dormire.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:
Wyeth Research (UK) Ltd.

Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

Ditta responsabile della produzione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland per Wyeth Research (UK) Ltd.
Wyeth Medica Ireland,
Little Connell,
Newbridge,
Co, Kildare,
Irlanda

Ciascuna confezione contiene 7, 10 o 14 capsule rigide.

A COSA SERVE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND?
Il medico le ha prescritto Zaleplon-Wyeth Medica Ireland per aiutarla a dormire. I disturbi del sonno generalmente non durano a lungo e la maggior parte delle persone necessita soltanto di un breve periodo di trattamento. La durata del trattamento in genere varia da pochi giorni a due settimane. Se dopo aver terminato le capsule lei avesse ancora disturbi del sonno, contatti di nuovo il suo medico.

PRIMA DI PRENDERE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND
Non prenda Zaleplon-Wyeth Medica Ireland nel caso che lei :

- abbia ipersensibilità (allergia) a zaleplon o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland
- soffra di sindrome di apnea durante il sonno (sospensione della respirazione per brevi periodi durante il sonno)
- abbia malattie epatiche
- miastenia grave (debolezza o stanchezza muscolare molto marcata)
- gravi problemi respiratori o toracici

Se avesse dei dubbi sulla presenza di una di queste condizioni, chieda consiglio al uo medico.
I bambini al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

A COSA BISOGNA FARE ATTENZIONE DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO

Informi il suo medico se è incinta o se intende iniziare una gravidanza, oppure se sta allattando. Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non deve essere preso durante questi periodi poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante la gravidanza o l'allattamento.

COME USARE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND CON SICUREZZA

Non beva mai alcoolici durante il trattamento con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland L'alcool può aumentare gli effetti collaterali di qualsiasi farmaco che aiuta a dormire.
Non prenda nessun altro medicinale senza aver prima consultato il suo medico o il farmacista. Questo vale anche per i medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica. Alcuni farmaci possono causare sonnolenza e non devono essere presi durante l'assunzione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland
Utilizzi il prodotto con estrema cautela nel caso abbia avuto dipendenza da farmaci o da alcool.

- Nel caso Zaleplon-Wyeth Medica Ireland venga assunto con altri farmaci che agiscono sul cervello, questa associazione può causarle maggiore sonnolenza di quanto previsto. Tenga presente che tali associazioni possono causarle sonnolenza il giorno successivo. Questi medicinali comprendono: sostanze utilizzate nel trattamento di condizioni mentali (antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi), farmaci utilizzati nel trattamento del dolore acuto (analgesici narcotici), farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi epilettici/convulsioni (farmaci antiepilettici), anestetici e farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie (antistaminici sedativi).
- Non utilizzi Zaleplon-Wyeth Medica Ireland o qualsiasi altro farmaco induttore di sonno per periodi più lunghi di quelli indicati dal Suo medico.
- Se Lei avvertisse sonnolenza la mattina dopo aver assunto Zaleplon-Wyeth Medica Ireland deve evitare di guidare o di usare macchinari.
- Se fosse allergico ad uno qualsiasi degli ingredienti delle capsule di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland (elencate sotto "Informazioni su Zaleplon-Wyeth Medica Ireland ") chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di iniziare il trattamento.

COME PRENDERE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND

- Prenda la dose esatta prescritta dal suo medico. Non la modifichi senza aver prima consultato il suo medico.
- Inghiottisca la(e) capsula(e) con un bicchiere d'acqua.
- Ci sono dosaggi diversi per le persone che hanno meno di 65 anni di età e per quelle che hanno 65 anni o più:
  Meno di 65 anni: prendere una capsula da 10 mg
  65 anni o più: prendere una capsula da 5 mg.
- Prenda Zaleplon-Wyeth Medica Ireland soltanto poco prima di andare a letto, oppure dopo essersi coricato se ha difficoltà ad addormentarsi. Non deve essere assunta una seconda dose nell'arco della stessa notte.
  Non si consiglia di prendere Zaleplon-Wyeth Medica Ireland durante o immediatamente dopo un pasto abbondante in quanto il medicinale potrebbe agire più lentamente.

COSA FARE SE VENGONO ASSUNTE TROPPE CAPSULE

CONTATTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO E RIFERIRE QUANTE CAPSULE SONO STATE PRESE.

EFFETTI DA SOSPENSIONE

Quando si interrompe il trattamento, la sua insonnia iniziale potrebbe ripresentarsi e lei potrebbe soffrire di disturbi quali cambio d'umore, ansia e agitazione. Se avverte tali sintomi, chieda chiarimenti al suo medico.

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND HA EFFETTI SECONDARI ?

Come con tutti i medicinali, Zaleplon-Wyeth Medica Ireland può causare effetti secondari. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, o un qualsiasi problema di salute, lo riferisca al suo medico al più presto possibile.

Gli effetti secondari possono comprendere: sonnolenza durante il giorno; senso di barcollamento/vertigini; diarrea; dolori addominali; mal di testa; debolezza; nausea e/o vomito; difficoltà della memoria; incubi; agitazione notturna; tremore; depressione; instabilità e/o cadute; sdoppiamento della visione o altri problemi visivi; confusione.

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE
Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Le capsule correttamente conservate possono essere usate fino alla data di scadenza (vedere sull'astuccio). Non usare le capsule dopo questa data. Utilizzarle soltanto quando prescritto dal medico.

Data di preparazione di questo foglio illustrativo:

Nel caso avesse ulteriori domande, consulti il suo medico o il farmacista.

RAPPRESENTANTE LOCALE

Belgique/België/Belgien
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tél: + 32 1049 4711

Danmark
Wyeth Lederle Denmark
Produktionsvej 24
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 44 88 88 05

Deutschland
Wyeth-Pharma GmbH
P.O. Box 8806
D-48136 Münster
Tel: + 49 251-2040

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου
164 52 Αργυρούπολη
Αθήνα
Τηλ + 301 99 81600

España
Wyeth Orfi SA
Ctra. de Burgos, km.23
E-28700 San Sebastian de Los Reyes
Madrid
Tél: + 358 9 8520 2180

France
Wyeth-Lederlé
Le Wilson 2
80, Avenue du General de Gaulle
Puteaux
F-92031 Paris la Défense Cedex
Tél: + 33 1 41 02 70 00

Ireland
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Via Nettunense, 90
I-04011 Aprilia (LT)
Tel: + 39 06 927151

Luxembourg/Luxemburg
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tel: + 32 1049 4711

Nederland
AHP Pharma B.V
P.O. Box 255
NL-2130 AG Hoofddorp
Tel: + 31 23 5672567

Österreich
Wyeth-Lederle GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Wien
Tel: + 43 1 222 891140

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 2
Arquiparque - Miraflores
P-1495 Algés
Tel: + 35 1 1412 82 00

Suomi
Wyeth Lederle Finland
Rajatorpantie 41C
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tfn: + 34 91 334 65 65

Sverige
Wyeth Lederle Nordiska AB
Box 1822
S-171 24 SOLNA
Tfn: + 46 8 470 3200

United Kingdom
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland 10 mg capsule rigide

(zaleplon)

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a prendere il medicinale. Queste informazioni non hanno lo scopo di sostituirsi alle istruzioni del Suo medico ma di fornire una guida per l'uso corretto del medicinale. Se desidera avere maggiori informazioni su Zaleplon-Wyeth Medica Ireland , consulti il Suo medico o il farmacista.

INFORMAZIONI SU ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND

Il principio attivo in ogni capsula di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è zaleplon 10 mg.

Le capsule contengono anche cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171).

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto nel liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105): shellac, titanio biossido (E171), idrossido di ammonio, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è una capsula che l'aiuterà a dormire.

Zaleplon-Wyeth Medica Ireland è una capsula che l'aiuterà a dormire.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:
Wyeth Research (UK) Ltd.

Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

Ditta responsabile della produzione
di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland per
Wyeth Research (UK) Ltd.
Wyeth Medica Ireland,
Little Connell,
Newbridge,
Co, Kildare,
Irlanda

Ciascuna confezione contiene 7, 10 o 14 capsule rigide.

A COSA SERVE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND?

Il medico le ha prescritto Zaleplon-Wyeth Medica Ireland per aiutarla a dormire. I disturbi del sonno generalmente non durano a lungo e la maggior parte delle persone necessita soltanto di un breve periodo di trattamento. La durata del trattamento in genere varia da pochi giorni a due settimane. Se dopo aver terminato le capsule lei avesse ancora disturbi del sonno, contatti di nuovo il suo medico.

PRIMA DI PRENDERE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND

Non prenda Zaleplon-Wyeth Medica Ireland nel caso che lei :

- abbia ipersensibilità (allergia) a zaleplon o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland
- soffra di sindrome di apnea durante il sonno (sospensione della respirazione per brevi periodi durante il sonno)
- abbia malattie epatiche
  miastenia grave (debolezza o stanchezza muscolare molto marcata)
- gravi problemi respiratori o toracici

Se avesse dei dubbi sulla presenza di una di queste condizioni, chieda consiglio al uo medico.
I bambini al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Zaleplon-Wyeth Medica Ireland

A COSA BISOGNA FARE ATTENZIONE DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO

Informi il suo medico se è incinta o se intende iniziare una gravidanza, oppure se sta allattando. Zaleplon-Wyeth Medica Ireland non deve essere preso durante questi periodi poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante la gravidanza o l'allattamento.

COME USARE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND CON SICUREZZA

Non beva mai alcoolici durante il trattamento con Zaleplon-Wyeth Medica Ireland L'alcool può aumentare gli effetti collaterali di qualsiasi farmaco che aiuta a dormire.

- Non prenda nessun altro medicinale senza aver prima consultato il suo medico o il farmacista. Questo vale anche per i medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica. Alcuni farmaci possono causare sonnolenza e non devono essere presi durante l'assunzione di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland
  Utilizzi il prodotto con estrema cautela nel caso abbia avuto dipendenza da farmaci o da alcool. Nel caso Zaleplon-Wyeth Medica Ireland venga assunto con altri farmaci che agiscono sul cervello, questa associazione può causarle maggiore sonnolenza di quanto previsto. Tenga presente che tali associazioni possono causarle sonnolenza il giorno successivo. Questi medicinali comprendono: sostanze utilizzate nel trattamento di condizioni mentali (antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi), farmaci utilizzati nel trattamento del dolore acuto (analgesici narcotici), farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi epilettici/convulsioni (farmaci antiepilettici), anestetici e farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie (antistaminici sedativi).
- Non utilizzi Zaleplon-Wyeth Medica Ireland o qualsiasi altro farmaco induttore di sonno per periodi più lunghi di quelli indicati dal Suo medico.
- Se Lei avvertisse sonnolenza la mattina dopo aver assunto Zaleplon-Wyeth Medica Ireland deve evitare di guidare o di usare macchinari.
- Se fosse allergico ad uno qualsiasi degli ingredienti delle capsule di Zaleplon-Wyeth Medica Ireland (elencate sotto "Informazioni su Zaleplon-Wyeth Medica Ireland ") chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di iniziare il trattamento.

COME PRENDERE ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND

- Prenda la dose esatta prescritta dal suo medico. Non la modifichi senza aver prima consultato il suo medico.
- Inghiottisca la(e) capsula(e) con un bicchiere d'acqua.
- Ci sono dosaggi diversi per le persone che hanno meno di 65 anni di età e per quelle che hanno 65 anni o più:
  Meno di 65 anni: prendere una capsula da 10 mg
  65 anni o più: prendere una capsula da 5 mg.
- Prenda Zaleplon-Wyeth Medica Ireland soltanto poco prima di andare a letto, oppure dopo essersi coricato se ha difficoltà ad addormentarsi. Non deve essere assunta una seconda dose nell'arco della stessa notte.
- Non si consiglia di prendere Zaleplon-Wyeth Medica Ireland durante o immediatamente dopo un pasto abbondante in quanto il medicinale potrebbe agire più lentamente.

COSA FARE SE VENGONO ASSUNTE TROPPE CAPSULE

CONTATTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO E RIFERIRE QUANTE CAPSULE SONO STATE PRESE.

EFFETTI DA SOSPENSIONE

Quando si interrompe il trattamento, la sua insonnia iniziale potrebbe ripresentarsi e lei potrebbe soffrire di disturbi quali cambio d'umore, ansia e agitazione. Se avverte tali sintomi, chieda chiarimenti al suo medico.

ZALEPLON-WYETH MEDICA IRELAND HA EFFETTI SECONDARI ?

Come con tutti i medicinali, Zaleplon-Wyeth Medica Ireland può causare effetti secondari. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, o un qualsiasi problema di salute, lo riferisca al suo medico al più presto possibile.

Gli effetti secondari possono comprendere: sonnolenza durante il giorno; senso di barcollamento/vertigini; diarrea; dolori addominali; mal di testa; debolezza; nausea e/o vomito; difficoltà della memoria; incubi; agitazione notturna; tremore; depressione; instabilità e/o cadute; sdoppiamento della visione o altri problemi visivi; confusione.

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Le capsule correttamente conservate possono essere usate fino alla data di scadenza (vedere sull'astuccio). Non usare le capsule dopo questa data. Utilizzarle soltanto quando prescritto dal medico.

Data di preparazione di questo foglio illustrativo:

Nel caso avesse ulteriori domande, consulti il suo medico o il farmacista.

RAPPRESENTANTE LOCALE

Belgique/België/Belgien
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tél: + 32 1049 4711

Danmark
Wyeth Lederle Denmark
Produktionsvej 24
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 44 88 88 05

Deutschland
Wyeth-Pharma GmbH
P.O. Box 8806
D-48136 Münster
Tel: + 49 251-2040

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου
164 52 Αργυρούπολη
Αθήνα
Τηλ + 301 99 81600

España
Wyeth Orfi SA
Ctra. de Burgos, km.23
E-28700 San Sebastian de Los Reyes
Madrid
Tél: + 358 9 8520 2180

France
Wyeth-Lederlé
Le Wilson 2
80, Avenue du General de Gaulle
Puteaux
F-92031 Paris la Défense Cedex
Tél: + 33 1 41 02 70 00

Ireland
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Via Nettunense, 90
I-04011 Aprilia (LT)
Tel: + 39 06 927151

Luxembourg/Luxemburg
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tel: + 32 1049 4711

Nederland
AHP Pharma B.V
P.O. Box 255
NL-2130 AG Hoofddorp
Tel: + 31 23 5672567

Österreich
Wyeth-Lederle GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Wien
Tel: + 43 1 222 891140

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 2
Arquiparque - Miraflores
P-1495 Algés
Tel: + 35 1 1412 82 00

Suomi
Wyeth Lederle Finland
Rajatorpantie 41C
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tfn: + 34 91 334 65 65

Sverige
Wyeth Lederle Nordiska AB
Box 1822
S-171 24 SOLNA
Tfn: + 46 8 470 3200

United Kingdom
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

99A6265

DECRETO 23 giugno 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Sonata» - Zaleplon. (Decreto UAC/C n. 62/1999).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/99/102/001 5 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale;

EU/1/99/102/002 5 mg capsula rigida blister, 10 capsule uso orale;

EU/1/99/102/003 - 5 mg capsula rigida blister, 14 capsule uso orale;

EU/1/99/102/004 10 mg - capsula rigida blister, 7 capsule uso orale;

EU/1/99/102/005 10 mg capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale;

EU/1/99/102/006 10 mg - capsula rigida blister, 14 capsule uso orale;

Titolare A.I.C.: Wyeth Europa Limited, Huntercombe Lane South, Tapllow Maidenhead, Berkshire, SL 6 0PH.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 13 marzo 1999, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «SONATA» - Zaleplon;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del Regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 11/12 maggio 1999 dalla Commissione unica del farmaco;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «SONATA» - Zaleplon, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «SONATA» - Zaleplon, nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

5 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale - n. 034386019/E (in base 10), 10TD33 (in base 32);

5 mg - capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale - n. 034386021/E (in base 10), 10TD35 (in base 32);

5 mg - capsula rigida - blister, 14 capsule uso orale - n. 034386033/E (in base 10), 10TD3K (in base 32);
10 mg - capsula rigida - blister, 7 capsule uso orale - n. 034386045/E (in base 10), 10TD3X (in base 32);
10 mg - capsula rigida - blister, 10 capsule uso orale - n. 034386058/E (in base 10), 10TD4B (in base 32);
10 mg - capsula rigida - blister, 14 capsule uso orale - n. 034386060/E (in base 10), 10TD4D (in base 32).

Titolare A.I.C.: Wyeth Europa Limited, Huntercombe Lane South, Tapllow Maidenhead, Berkshire, SL 6 0PH.

Art. 2.

La specialità medicinale «SONATA» - Zaleplon, è classificata in classe *C*, come richiesto dalla ditta.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita e di consumo.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta titolare dell'autorizzazione.

Roma, 23 giugno 1999

Il dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sonata 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 5 mg di zaleplon.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco e marrone chiaro opaco con una banda dorata, una "W" e il dosaggio "5 mg"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sonata è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamentegravi

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Posologia:
Sonata può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. La somministrazione dopo i pasti ritarda di circa 2 ore il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima, ma il livello globale di assorbimento non è alterato.

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Sonata.

La dose giornaliera totale di Sonata non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età) e pertanto la prescrizione di Sonata ai bambini non è raccomandata.

Insufficienza epatica: poichè la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Sonata 5 mg.

Insufficienza renale: non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, in quanto la farmacocinetica di Sonata non è alterata in pazienti con insufficienza renale (ved. Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

4.3 Controindicazioni

Grave insufficienza epatica
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
Sindrome di apnea nel sonno
Miastenia grave
Insufficienza respiratoria grave
Bambini (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Sonata con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (Vedere Interazioni con altri medicinali ed *interazioni di qualsiasi altro genere, sezione 4.5)*

Tolleranza
Dopo l'uso ripetuto per alcune settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza
L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound e ansia
Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere Posologia e Modo di Somministrazione, sezione 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di fenomeni rebound, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospoensione del trattamento.

Amnesia
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda. Tale condizione si verifica più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti dovrebbero assicurarsi di essere capaci di avere un sonno ininterrotto di 4 ore o più dopo aver preso Sonata

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti comportamentali. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di

questo prodotto deve essere sospeso. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Gruppi particolari di pazienti
Uso negli Anziani
Sonata può essere somministrato negli anziani compresi i pazienti sopra i 75 anni di età. Il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente negli anziani, sia di sesso maschile che femminile, inclusi quelli di età superiore ai 75 anni, in confronto a quello di soggetti sani di giovane età. Poichè i pazienti anziani possono essere sensibili agli effetti degli ipnotici, si raccomanda una dose da 5 mg (vedere Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2 e Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

Alcool e abuso di farmaci
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Compromissione epatica
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (ved. Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da leggera a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale, il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente rispetto a quello di soggetti sani, ma questi pazienti sono esposti a più alti livelli dei metaboliti inattivi di zaleplon.

Insufficienza respiratoria
I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi).

Bambini
Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età),pertanto nei bambini non è raccomandata la prescrizione di Sonata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool. Ciò influenza la capacità di guidare o usare macchinari.

Deve essere presa in considerazione l'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC. In caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale.

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi anche un aumento del senso di euforia, inducendo un aumento della dipendenza fisica.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di parecchi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon

poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Sonata

La somministrazione contemporanea di Sonata con un forte inibitore selettivo del CYP3A4 quale il ketoconazolo o l'eritromicina farebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Pertanto deve essere usata cautela quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente a Sonata

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Sonata con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Sonata non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Sonata.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

I dati disponibili su Sonata sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Sonata non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (ved. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, punto 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con placebo, il 6% dei pazienti trattati Sonata ed il 4% di quelli trattati con placebo hanno avuto sonnolenza. Globalmente, sulla base dei risultati degli studi clinici, gli effetti indesiderati più evidenti che ci si possono attendere con Sonata includono lieve cefalea, astenia, sonnolenza e senso di barcollamento.

Amnesia
Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsiamnesia anterograda il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, sezione 4.4).

Depressione
Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili.può rendersi manifesta una preesistente depressione

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti collaterali di tipo comportamentale. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Dipendenza
L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (ved. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, punto 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Con le benzodiazepine e i farmaci benzodiazepino-simili sono stati riportati casi di abuso.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Sonata è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili per uso orale, è necessario indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni respiratoria e cardiovascolare devono essere attentamente controllate in un reparto di terapia intensiva.

Il sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono stato di torpore, confusione mentale e letargia; nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Sonata. Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Sonata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico, che è strutturalmente diverso dalle benzodiazepine e da altri ipnotici. Zaleplon si lega selettivamente al recettore benzodiazepinico di tipo I.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC NO5CF03

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (ved. Proprietà Farmacocinetiche, punto 5.2). In associazione con le sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, l'alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, queste proprietà sono responsabili per le caratteristiche globali di Sonata

L'efficacia di Sonata è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Sonata, la latenza del sonno è risultata diminuita per un periodo fino a 4 settimane nei pazienti non anziani. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Sonata 5 mg ed è diminuita consistentemente con Sonata 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Sonata , si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Sonata , nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Sonata 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Sonata non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce anche un metabolismo presistemico, che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione
Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa 1,4 ± 0,3 l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteinico.

Metabolismo
Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emi-vita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione
Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette percento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di zaleplon a ratti e cani ha provocato aumento del peso del fegato e delle ghiandole surrenali; comunque, questi aumenti si sono verificati ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima, sono stati reversibili, non sono stati associati a cambiamenti degenerativi microscopici nel fegato o nelle ghiandole surrenali, e sono stati conformi agli effetti osservati negli animali con altri composti che si legano ai recettori benzodiazepinici. In uno studio di tre mesi in cani prepubescenti si è verificata una riduzione significativa del peso sia della prostata che dei testicoli ad alti

dosaggi. multipli della dose terapeutica massima. La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/Kg/die non ha provocato tumorigenicità farmaco-correlata. La sominìstrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio elevati (≥100 mg/Kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo dei tumori epatici benigni ma non di quelli maligni. L'aumento dell'incidenza dei tumori epatici benigni nei topi è stato probabilmente un evento di tipo adattivo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Sonata alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171). Sonata è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto in un liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato S-13050): shellac, lecitina, simeticone, ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di PVC/PVDC alluminio da 7, 10 e 14 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario).

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sonata 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 10 mg di zaleplon.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco con una banda rosa, una "W" e il dosaggio "10 mg"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sonata è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamentegravi

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Posologia:
Sonata può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. La somministrazione dopo i pasti ritarda di circa 2 ore il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima, ma il livello globale di assorbimento non è alterato.

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Sonata.

La dose giornaliera totale di Sonata non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età) e pertanto la prescrizione di Sonata ai bambini non è raccomandata.

Insufficienza epatica: poichè la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Sonata 5 mg.

Insufficienza renale: non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, in quanto la farmacocinetica di Sonata non è alterata in pazienti con insufficienza renale (ved. Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

4.3 Controindicazioni

Grave insufficienza epatica

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
Sindrome di apnea nel sonno
Miastenia grave
Insufficienza respiratoria grave
Bambini (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Sonata con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (Vedere Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, sezione 4.5)

Tolleranza
Dopo l'uso ripetuto per alcune settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza
L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound e ansia
Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere Posologia e Modo di Somministrazione, sezione 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di fenomeni rebound, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospoensione del trattamento.

Amnesia
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda. Tale condizione si verifica più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti dovrebbero assicurarsi di essere capaci di avere un sonno ininterrotto di 4 ore o più dopo aver preso Sonata

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti comportamentali. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di questo prodotto deve essere sospeso. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Gruppi particolari di pazienti
Uso negli Anziani
Sonata può essere somministrato negli anziani compresi i pazienti sopra i 75 anni di età. Il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente negli anziani, sia di sesso maschile che femminile, inclusi quelli di età superiore ai 75 anni, in confronto a quello di soggetti sani di giovane età. Poichè i pazienti anziani possono essere sensibili agli effetti degli ipnotici, si raccomanda una dose da 5 mg (vedere Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2 e Proprietà Farmacocinetiche, sezione 5.2).

Alcool e abuso di farmaci
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Compromissione epatica
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (ved. Posologia e modo di somministrazione, sezione 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da leggera a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale, il profilo farmacocinetico di zaleplon non è significativamente differente rispetto a quello di soggetti sani, ma questi pazienti sono esposti a più alti livelli dei metaboliti inattivi di zaleplon.

Insufficienza respiratoria
I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione
Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi).

Bambini
Non sono disponibili dati sui bambini (sotto i 18 anni di età),pertanto nei bambini non è raccomandata la prescrizione di Sonata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool. Ciò influenza la capacità di guidare o usare macchinari.

Deve essere presa in considerazione l'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC. In caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale.

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi anche un aumento del senso di euforia, inducendo un aumento della dipendenza fisica.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di parecchi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Sonata

La somministrazione contemporanea di Sonata con un forte inibitore selettivo del CYP3A4 quale il ketoconazolo o l'eritromicina farebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Pertanto deve essere usata cautela quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente a Sonata

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Sonata con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Sonata non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Sonata

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

I dati disponibili su Sonata sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Sonata non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (ved. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere, punto 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con placebo, il 6% dei pazienti trattati Sonáta ed il 4% di quelli trattati con placebo hanno avuto sonnolenza. Globalmente, sulla base dei risultati degli studi clinici, gli effetti indesiderati più evidenti che ci si possono attendere con Sonata includono lieve cefalea, astenia, sonnolenza e senso di barcollamento.

Amnesia
Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsiamnesia anterograda , il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, sezione 4.4).

Depressione
Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili.può rendersi manifesta una preesistente depressione

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio ed altri effetti collaterali di tipo comportamentale. La comparsa di queste reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

Dipendenza
L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (ved. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, punto 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Con le benzodiazepine e i farmaci benzodiazepino-simili sono stati riportati casi di abuso.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Sonata è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili per uso orale, è necessario indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni respiratoria e cardiovascolare devono essere attentamente controllate in un reparto di terapia intensiva.

Il sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono stato di torpore, confusione mentale e letargia; nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Sonata . Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Sonata

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico, che è strutturalmente diverso dalle benzodiazepine e da altri ipnotici. Zaleplon si lega selettivamente al recettore benzodiazepinico di tipo I.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC N05CF03

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (ved. Proprietà Farmacocinetiche, punto 5.2). In associazione con le sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, l'alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, queste proprietà sono responsabili per le caratteristiche globali di Sonata

L'efficacia di Sonata è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Sonata, la latenza del sonno è risultata diminuita per un periodo fino a 4 settimane nei pazienti non anziani. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Sonata 5 mg ed è diminuita consistentemente con Sonata 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Sonata, si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Sonata, nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Sonata 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Sonata non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce anche un metabolismo presistemico, che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione
Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa 1,4 ± 0,3 l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteinico.

Metabolismo
Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emi-vita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione
Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette percento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di zaleplon a ratti e cani ha provocato aumento del peso del fegato e delle ghiandole surrenali; comunque, questi aumenti si sono verificati ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima, sono stati reversibili, non sono stati associati a cambiamenti degenerativi microscopici nel fegato o nelle ghiandole surrenali, e sono stati conformi agli effetti osservati negli animali con altri composti che si legano ai recettori benzodiazepinici. In uno studio di tre mesi in cani prepubescenti si è verificata una riduzione significativa del peso sia della prostata che dei testicoli ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima. La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104

settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/Kg/die non ha provocato tumorigenicità farmaco-correlata. La sominístrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio elevati (≥100 mg/Kg/die) hà provocato un aumento statisticamente significativo dei tumori epatici benigni ma non di quelli maligni. L'aumento dell'incidenza dei tumori epatici benigni nei topi è stato probabilmente un evento di tipo adattivo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Sonata alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171). Sonata è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto in un liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105): shellac, titanio biossido (E171), idrossido di ammonio, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di PVC/PVDC alluminio da 7, 10 e 14 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario).

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 5 giugno 1996 dall'Irish Medicines Board.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

TESTO DELL'ASTUCCIO

SONATA capsule rigide da 5 mg, 7 capsule
Zaleplon

Lato 1
SONATA
capsule rigide da 5 mg
zaleplon
7 Capsule

Lato 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Europa Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
SONATA capsule rigide da 5 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4
SONATA
(zaleplon)
capsule rigide da 5 mg
7 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n. :

Lembo 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
7 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

SONATA capsule rigide da 5mg, 10 capsule
Zaleplon

Lato 1
SONATA capsule rigide da 5 mg
zaleplon
10 Capsule

Lato 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Europa Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
SONATA
zaleplon
Wyeth

Lato 4
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
10 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n. :

Lembo 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide ɑa 5 mg
10 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

SONATA Zaleplon capsule rigide da 5 mg, 14 capsule

Lato 1
SONATA capsule rigide da 5 mg
zaleplon
14 Capsule

Lato 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Europa Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
SONATA capsule rigide da 5 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
14 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n.

Lembo 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 5 mg
14 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

SONATA Zaleplon capsule rigide da 10 mg, 7 capsule

Lato 1
SONATA capsule rigide da 10 mg
zaleplon
7 Capsule

Lato 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Europa Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3
SONATA capsule rigide da 10 mg
Zaleplon
Wyeth

Lato 4
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
7 Capsule

Lembo 1
Data di scadenza:
Lotto n. :

Lembo 2
SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
7 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

SONATA Zaleplon capsule rigide da 10 mg, 10 capsule

Lato 1

SONATA capsule rigide da 10 mg
zaleplon
10 Capsule

Lato 2

SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Europa Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3

SONATA capsule rigide da 10 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4

SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
10 Capsule

Lembo 1

Data di scadenza:
Lotto n. :

Lembo 2

SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
10 Capsule
Wyeth

TESTO DELL'ASTUCCIO

SONATA Zaleplon capsule rigide da 10 mg, 14 capsule

Lato 1

SONATA capsule rigide da 10 mg
zaleplon
14 Capsule

Lato 2

SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg

Uso orale
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini
Vedere foglio illustrativo per istruzioni complete sull'uso.
EU/X/XX/XXX/XXX
Wyeth Europa Ltd.
Taplow, Maidenhead, Berks., UK

Lato 3

SONATA capsule rigide da 10 mg
zaleplon
Wyeth

Lato 4

SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
14 Capsule

Lembo 1

Data di scadenza:
Lotto n..

Lembo 2

SONATA
zaleplon
capsule rigide da 10 mg
14 Capsule
Wyeth

TESTO DEL BLISTER

SONATA Zaleplon capsule rigide da 5 mg

SONATA capsule rigide da 5 mg
Wyeth
(zaleplon)

Data di scadenza :
Lotto n. :

TESTO DEL BLISTER

SONATA Zaleplon capsule rigide da 10 mg

SONATA capsule rigide da 10 mg
Wyeth
(zaleplon)

Data di scadenza :
Lotto n.:

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Sonata 5 mg capsule rigide

(zaleplon)

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a prendere il medicinale. Queste informazioni non hanno lo scopo di sostituirsi alle istruzioni del Suo medico ma di fornire una guida per l'uso corretto del medicinale. Se desidera avere maggiori informazioni su Sonata , consulti il Suo medico o il farmacista.

INFORMAZIONI SU SONATA
Il principio attivo in ogni capsula di Sonata è zaleplon 5 mg.

Le capsule contengono anche cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171).

Sonata è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto nel liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato S-13050): shellac, lecitina, simeticone, ossido di ferro giallo (E172).

Sonata è una capsula che l'aiuterà a dormire.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio
Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

Ditta responsabile della produzione di Sonata per Wyeth Europa Ltd:.
Wyeth Medica Ireland,
Little Connell,
Newbridge,
Co, Kildare,
Irlanda

Ciascuna confezione contiene 7, 10 o 14 capsule rigide.

A COSA SERVE SONATA?
Il medico le ha prescritto Sonata per aiutarla a dormire. I disturbi del sonno generalmente non durano a lungo e la maggior parte delle persone necessita soltanto di un breve periodo di trattamento. La durata del trattamento in genere varia da pochi giorni a due settimane. Se dopo aver terminato le capsule lei avesse ancora disturbi del sonno, contatti di nuovo il suo medico.

PRIMA DI PRENDERE SONATA
Non prenda Sonata nel caso che lei :

- abbia ipersensibilità (allergia) a zaleplon o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di Sonata
- soffra di sindrome di apnea durante il sonno (sospensione della respirazione per brevi periodi durante il sonno)
- abbia malattie epatiche
- miastenia grave (debolezza o stanchezza muscolare molto marcata)
- gravi problemi respiratori o toracici

Se avesse dei dubbi sulla presenza di una di queste condizioni, chieda consiglio al uo medico.
I bambini al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Sonata

A COSA BISOGNA FARE ATTENZIONE DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO

Informi il suo medico se è incinta o se intende iniziare una gravidanza, oppure se sta allattando.
Sonata non deve essere preso durante questi periodi poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante la gravidanza o l'allattamento.

COME USARE SONATA CON SICUREZZA

- Non beva mai alcoolici durante il trattamento con Sonata L'alcool può aumentare gli effetti collaterali di qualsiasi farmaco che aiuta a dormire.
- Non prenda nessun altro medicinale senza aver prima consultato il suo medico o il farmacista. Questo vale anche per i medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica. Alcuni farmaci possono causare sonnolenza e non devono essere presi durante l'assunzione di Sonata
- Utilizzi il prodotto con estrema cautela nel caso abbia avuto dipendenza da farmaci o da alcool.
- Nel caso Sonata venga assunto con altri farmaci che agiscono sul cervello, questa associazione può causarle maggiore sonnolenza di quanto previsto. Tenga presente che tali associazioni possono causarle sonnolenza il giorno successivo. Questi medicinali comprendono: sostanze utilizzate nel trattamento di condizioni mentali (antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi), farmaci utilizzati nel trattamento del dolore acuto (analgesici narcotici), farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi epilettici/convulsioni (farmaci antiepilettici), anestetici e farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie (antistaminici sedativi).
- Non utilizzi Sonata o qualsiasi altro farmaco induttore di sonno per periodi più lunghi di quelli indicati dal Suo medico.
- Se Lei avvertisse sonnolenza la mattina dopo aver assunto Sonata deve evitare di guidare o di usare macchinari.
- Se fosse allergico ad uno qualsiasi degli ingredienti delle capsule di Sonata (elencate sotto "Informazioni su Sonata ") chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di iniziare il trattamento.

COME PRENDERE SONATA

- Prenda la dose esatta prescritta dal suo medico. Non la modifichi senza aver prima consultato il suo medico.
- Inghiottisca la(e) capsula(e) con un bicchiere d'acqua.
- Ci sono dosaggi diversi per le persone che hanno meno di 65 anni di età e per quelle che hanno 65 anni o più:
  Meno di 65 anni: prendere una capsula da 10 mg
  65 anni o più: prendere una capsula da 5 mg.
- Prenda Sonata soltanto poco prima di andare a letto, oppure dopo essersi coricato se ha difficoltà ad addormentarsi. Non deve essere assunta una seconda dose nell'arco della stessa notte.
- Non si consiglia di prendere Sonata durante o immediatamente dopo un pasto abbondante in quanto il medicinale potrebbe agire più lentamente.

COSA FARE SE VENGONO ASSUNTE TROPPE CAPSULE

CONTATTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO E RIFERIRE QUANTE CAPSULE SONO STATE PRESE.

EFFETTI DA SOSPENSIONE

Quando si interrompe il trattamento, la sua insonnia iniziale potrebbe ripresentarsi e lei potrebbe soffrire di disturbi quali cambio d'umore, ansia e agitazione. Se avverte tali sintomi, chieda chiarimenti al suo medico.

SONATA HA EFFETTI SECONDARI ?

Come con tutti i medicinali, Sonata può causare effetti secondari. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, o un qualsiasi problema di salute, lo riferisca al suo medico al più presto possibile.
Gli effetti secondari possono comprendere: sonnolenza durante il giorno; senso di barcollamento/vertigini; diarrea; dolori addominali; mal di testa; debolezza; nausea e/o vomito; difficoltà della memoria; incubi; agitazione notturna; tremore; depressione; instabilità e/o cadute; sdoppiamento della visione o altri problemi visivi; confusione.

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Le capsule correttamente conservate possono essere usate fino alla data di scadenza (vedere sull'astuccio). Non usare le capsule dopo questa data. Utilizzarle soltanto quando prescritto dal medico.

Data di preparazione di questo foglio illustrativo:

Nel caso avesse ulteriori domande, consulti il suo medico o il farmacista.

RAPPRESENTANTE LOCALE

Belgique/België/Belgien
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tél: + 32 1049 4711

Danmark
Wyeth Lederle Denmark
Produktionsvej 24
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 44 88 88 05

Deutschland
Wyeth-Pharma GmbH
P.O. Box 8806
D-48136 Münster
Tel: + 49 251-2040

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου
164 52 Αργυρούπολη
Αθήνα
Τηλ + 301 99 81600

España
Wyeth Orfi SA
Ctra. de Burgos, km.23
E-28700 San Sebastian de Los Reyes
Madrid
Tél: + 358 9 8520 2180

France
Wyeth-Lederlé
Le Wilson 2
80, Avenue du General de Gaulle
Puteaux
F-92031 Paris la Défense Cedex
Tél: + 33 1 41 02 70 00

Ireland
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Via Nettunense, 90
I-04011 Aprilia (LT)
Tel: + 39 06 927151

Luxembourg/Luxemburg
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tel: + 32 1049 4711

Nederland
AHP Pharma B.V.
P.O. Box 255
NL-2130 AG Hoofddorp
Tel: + 31 23 5672567

Österreich
Wyeth-Lederle GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Wien
Tel: + 43 1 222 891140

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 2
Arquiparque - Miraflores
P-1495 Algés
Tel: + 35 1 1412 82 00

Suomi
Wyeth Lederle Finland
Rajatorpantie 41C
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tfn: + 34 91 334 65 65

Sverige
Wyeth Lederle Nordiska AB
Box 1822
S-171 24 SOLNA
Tfn: + 46 8 470 3200

United Kingdom
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Sonata 10 mg capsule rigide

(zaleplon)

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a prendere il medicinale. Queste informazioni non hanno lo scopo di sostituirsi alle istruzioni del Suo medico ma di fornire una guida per l'uso corretto del medicinale. Se desidera avere maggiori informazioni su Sonata , consulti il Suo medico o il farmacista.

INFORMAZIONI SU SONATA
Il principio attivo in ogni capsula di Sonata è zaleplon 10 mg.

Le capsule contengono anche cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carmine (E132), titanio biossido (E171).

Sonata è stato studiato in modo che se il contenuto della capsula viene disciolto nel liquido, il liquido cambia colore e diventa opaco.

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105): shellac, titanio biossido (E171), idrossido di ammonio, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

Sonata è una capsula che l'aiuterà a dormire.

Sonata è una capsula che l'aiuterà a dormire.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio
Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire
SL6 OPH
UK

: Ditta responsabile della produzione di Sonata per Wyeth Europa Ltd:.
Wyeth Medica Ireland,
Little Connell,
Newbridge,
Co, Kildare,
Irlanda

Ciascuna confezione contiene 7, 10 o 14 capsule rigide.

A COSA SERVE SONATA?
Il medico le ha prescritto Sonata per aiutarla a dormire. I disturbi del sonno generalmente non durano a lungo e la maggior parte delle persone necessita soltanto di un breve periodo di trattamento. La durata del trattamento in genere varia da pochi giorni a due settimane. Se dopo aver terminato le capsule lei avesse ancora disturbi del sonno, contatti di nuovo il suo medico.

PRIMA DI PRENDERE SONATA
Non prenda Sonata nel caso che lei :
- abbia ipersensibilità (allergia) a zaleplon o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di Sonata
- soffra di sindrome di apnea durante il sonno (sospensione della respirazione per brevi periodi durante il sonno)
- abbia malattie epatiche
- miastenia grave (debolezza o stanchezza muscolare molto marcata)
- gravi problemi respiratori o toracici

Se avesse dei dubbi sulla presenza di una di queste condizioni, chieda consiglio al uo medico.
I bambini al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Sonata

A COSA BISOGNA FARE ATTENZIONE DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO

Informi il suo medico se è incinta o se intende iniziare una gravidanza, oppure se sta allattando. Sonata non deve essere preso durante questi periodi poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante la gravidanza o l'allattamento.

COME USARE SONATA CON SICUREZZA

- Non beva mai alcoolici durante il trattamento con Sonata L'alcool può aumentare gli effetti collaterali di qualsiasi farmaco che aiuta a dormire.
- Non prenda nessun altro medicinale senza aver prima consultato il suo medico o il farmacista. Questo vale anche per i medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica. Alcuni farmaci possono causare sonnolenza e non devono essere presi durante l'assunzione di Sonata
- Utilizzi il prodotto con estrema cautela nel caso abbia avuto dipendenza da farmaci o da alcool.
- Nel caso Sonata venga assunto con altri farmaci che agiscono sul cervello, questa associazione può causarle maggiore sonnolenza di quanto previsto. Tenga presente che tali associazioni possono causarle sonnolenza il giorno successivo. Questi medicinali comprendono: sostanze utilizzate nel trattamento di condizioni mentali (antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi), farmaci utilizzati nel trattamento del dolore acuto (analgesici narcotici), farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi epilettici/convulsioni (farmaci antiepilettici), anestetici e farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie (antistaminici sedativi).
- Non utilizzi Sonata o qualsiasi altro farmaco induttore di sonno per periodi più lunghi di quelli indicati dal Suo medico.
- Se Lei avvertisse sonnolenza la mattina dopo aver assunto Sonata deve evitare di guidare o di usare macchinari.
- Se fosse allergico ad uno qualsiasi degli ingredienti delle capsule di Sonata (elencate sotto "Informazioni su Sonata ") chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di iniziare il trattamento.

COME PRENDERE SONATA

- Prenda la dose esatta prescritta dal suo medico. Non la modifichi senza aver prima consultato il suo medico.
- Inghiottisca la(e) capsula(e) con un bicchiere d'acqua.
- Ci sono dosaggi diversi per le persone che hanno meno di 65 anni di età e per quelle che hanno 65 anni o più:
  Meno di 65 anni: prendere una capsula da 10 mg
  65 anni o più: prendere una capsula da 5 mg.
- Prenda Sonata soltanto poco prima di andare a letto, oppure dopo essersi coricato se ha difficoltà ad addormentarsi. Non deve essere assunta una seconda dose nell'arco della stessa notte.
- Non si consiglia di prendere Sonata durante o immediatamente dopo un pasto abbondante in quanto il medicinale potrebbe agire più lentamente.

COSA FARE SE VENGONO ASSUNTE TROPPE CAPSULE

CONTATTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO E RIFERIRE QUANTE CAPSULE SONO STATE PRESE.

EFFETTI DA SOSPENSIONE

Quando si interrompe il trattamento, la sua insonnia iniziale potrebbe ripresentarsi e lei potrebbe soffrire di disturbi quali cambio d'umore, ansia e agitazione. Se avverte tali sintomi, chieda chiarimenti al suo medico.

SONATA HA EFFETTI SECONDARI ?

Come con tutti i medicinali, Sonata può causare effetti secondari. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, o un qualsiasi problema di salute, lo riferisca al suo medico al più presto possibile.
Gli effetti secondari possono comprendere: sonnolenza durante il giorno; senso di barcollamento/vertigini; diarrea; dolori addominali; mal di testa; debolezza; nausea e/o vomito; difficoltà della memoria; incubi; agitazione notturna; tremore; depressione; instabilità e/o cadute; sdoppiamento della visione o altri problemi visivi; confusione.

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE
Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Le capsule correttamente conservate possono essere usate fino alla data di scadenza (vedere sull'astuccio). Non usare le capsule dopo questa data. Utilizzarle soltanto quando prescritto dal medico.

Data di preparazione di questo foglio illustrativo:

Nel caso avesse ulteriori domande, consulti il suo medico o il farmacista.

RAPPRESENTANTE LOCALE

Belgique/België/Belgien
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tél: + 32 1049 4711

Danmark
Wyeth Lederle Denmark
Produktionsvej 24
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 44 88 88 05

Deutschland
Wyeth-Pharma GmbH
P.O. Box 8806
D-48136 Münster
Tel: + 49 251-2040

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου
164 52 Αργυρούπολη
Αθήνα
Τηλ + 301 99 81600

España
Wyeth Orfi SA
Ctra. de Burgos, km.23
E-28700 San Sebastian de Los Reyes
Madrid
Tél: + 358 9 8520 2180

France
Wyeth-Lederlé
Le Wilson 2
80, Avenue du General de Gaulle
Puteaux
F-92031 Paris la Défense Cedex
Tél: + 33 1 41 02 70 00

Ireland
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Via Nettunense, 90
I-04011 Aprilia (LT)
Tel: + 39 06 927151

Luxembourg/Luxemburg
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tel: + 32 1049 4711

Nederland
AHP Pharma B.V
P.O. Box 255
NL-2130 AG Hoofddorp
Tel: + 31 23 5672567

Österreich
Wyeth-Lederle GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Wien
Tel: + 43 1 222 891140

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 2
Arquiparque - Miraflores
P-1495 Algés
Tel: + 35 1 1412 82 00

Suomi
Wyeth Lederle Finland
Rajatorpantie 41C
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tfn: + 34 91 334 65 65

Sverige
Wyeth Lederle Nordiska AB
Box 1822
S-171 24 SOLNA
Tfn: + 46 8 470 3200

United Kingdom
Wyeth Laboratories
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH-UK
Tel: + 44 1628 604377

99A6266

DECRETO 5 luglio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Simulect» - Basiliximab. (Decreto UAC/C n. 63/1999).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/084/001 - «Simulect» - Basiliximab - 20 mg polvere e solvente per soluzione infusione endovenosa - 1 fiala di basiliximab - 1 ampolla di solvente - uso endovenoso.

Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH 12 4AB - United Kingdom.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 9 ottobre 1998 C (1998) 3098, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «SIMULECT» - Basiliximab;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del Regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 25/26 maggio 1999 dalla Commissione unica del farmaco;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «SIMULECT» - Basiliximab, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «SIMULECT» - Basiliximab, nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

«SIMULECT» - Basiliximab, 20 mg povere e solvente per soluzione per infusione endovenosa - 1 fiala di basiliximab 1 ampolla di solvente - uso endovenoso;

n. 034232013/E (in base 10) 10NPQF (in base 32).

Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH 12 4AB - United Kingdom.

Art. 2.

La specialità medicinale è classificata come segue:

«SIMULECT» - Basiliximab - 20 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa - 1 fiala di basiliximab - 1 ampolla di solvente - uso endovenoso;

n. 034232013/E (in base 10) 10NPQF (in base 32);

classe «H».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è stabilito in L. 1.970.000 (ex factory, IVA esclusa).

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse di L. 2.625.600 (IVA inclusa).

Art. 3.

Il prezzo fissato ha la validità di due anni, dovrà essere rinegoziato prima qualora il numero delle confezioni vendute dovesse superare il tetto di 2400 per il primo anno.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita e di consumo.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta titolare dell'autorizzazione.

Roma, 5 luglio 1999

Il dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simulect 20 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene 20 mg di basiliximab.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Simulect è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto renale allogenico *de novo*, e deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Simulect deve essere prescritto solo da medici con esperienza nell'utilizzo di terapie immunosoppressive dopo trapianto d'organo. Simulect deve essere somministrato sotto stretto controllo di personale medico qualificato.

Dose raccomandata
La dose totale raccomandata è di 40 mg, suddivisa in due somministrazioni da 20 mg ciascuna. La prima dose da 20 mg deve essere somministrata nelle due ore precedenti l'intervento chirurgico, la seconda dose da 20 mg 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose non deve essere somministrata in caso di complicanze post-operatorie, come nel caso di fallimento del trapianto.

Modalità di somministrazione
Dopo la ricostituzione, Simulect deve essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 20–30 minuti.

Per informazioni sulle modalità di ricostituzione di Simulect, vedere il paragrafo 6.6 "Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)"

Uso nei bambini
Non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia di Simulect nei pazienti pediatrici. Sono disponibili scarsi dati di farmacocinetica (vedere il paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Uso negli anziani
Sebbene i dati relativi all'uso di Simulect negli anziani siano limitati, non ci sono elementi che suggeriscano l'impego nei pazienti anziani di un dosaggio diverso rispetto a quello degli adulti.

4.3 Controindicazioni

Simulect è controindicato in pazienti con ipersensiblità nota a basiliximab o a qualsiasi altro componente della formulazione. Vedere il paragrafo 6.1 "Elenco degli eccipienti"

Simulect è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

L'esperienza di impiego di Simulect in associazione a immunosoppressori diversi dalla ciclosporina in microemulsione e dai corticosteroidi è limitata. Non sono stati effettuati studi controllati in associazione ad azatioprina o micofenolato mofetile nell'ambito di un triplice regime immunosoppressivo.

Devono essere disponibili, per l'uso immediato, farmaci necessari per il trattamento di gravi reazioni di ipersensibilità che si potrebbero manifestare in seguito a somministrazione di sostanze proteiche.

I pazienti in terapia immunosoppressiva dopo trapianto sono maggiormente a rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi (LPDs) e infezioni opportunistiche. Sebbene Simulect sia un farmaco ad azione immunosoppressiva, ad oggi non si è osservato alcun aumento nell'incidenza di LPDs o di infezioni opportunistiche nei pazienti trattati con Simulect.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Poiché Simulect è un'immunoglobulina, non sono attese interazioni metaboliche con altri farmaci.
Negli studi clinici sono stati somministrati altri farmaci, oltre alla ciclosporina in microemulsione e ai corticosteroidi, e non si è osservato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi nel gruppo trattato con Simulect rispetto al gruppo trattato con placebo: tali farmaci comprendono antivirali per uso sistemico (60% Simulect, 66% placebo), antibatterici per uso sistemico (99% in entrambi i gruppi), antimicotici per uso sistemico (47% Simulect, 42% placebo), analgesici (91% Simulect, 92% placebo), antiipertensivi come ad esempio beta-bloccanti (55% Simulect, 64% placebo) o calcio-antagonisti (91% in entrambi i gruppi), diuretici (86% Simulect, 89% placebo).

Negli studi di Fase 3 sono stati somministrati altri immunosoppressori tra cui azatioprina, micofenolato mofetile e preparati a base di anticorpi. In tali studi, durante i primi 3 mesi dal trapianto, il 10,5% dei pazienti trattati con Simulect e il 21,7% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto per almeno 1 mese una triplice terapia comprendente azatioprina o micofenolato mofetile; non si è osservato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con Simulect rispetto a quello trattato con placebo. Durante lo stesso periodo, sono state impiegate terapie a base di anticorpi (OKT 3 o ATG/ALG) per il trattamento di un episodio di rigetto acuto nel 14% dei pazienti del gruppo trattato con Simulect e nel 27% dei pazienti del gruppo trattato con placebo, senza alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con Simulect rispetto al gruppo trattato con placebo.

Nei pazienti trattati con Simulect è raro (3,5%) lo sviluppo di una risposta anticorpale anti-murina (HAMA). L'uso di Simulect non preclude il successivo trattamento con preparati a base di anticorpi antilinfocitari di origine murina.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

L'uso di Simulect è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Basiliximab possiede effetti farmacologici potenzialmente pericolosi durante la gestazione e nel lattante esposto al basiliximab escreto nel latte materno. Questa raccomandazione si basa sull'azione immunosoppressiva di basiliximab. Le donne in età fertile devono usare adeguati metodi contraccettivi per prevenire una gravidanza e devono continuarne l'uso per altre 8 settimane dopo l'ultima somministrazione di Simulect.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Simulect non dovrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In due studi clinici controllati, il quadro degli eventi avversi osservati in 363 pazienti, trattati con Simulect alle dosi raccomandate, è risultato non distinguibile da quello osservato in 359 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti sottoposti a trapianto, Simulect non sembra aggiungere alcun nuovo evento avverso rispetto a quelli già osservati e correlati sia alla patologia preesistente sia alla concomitante somministrazione di immunosoppressori e di altri farmaci. Il 99% dei pazienti trattati con placebo o rispettivamente con Simulect, ha riportato eventi avversi. Simulect non ha aumentato l'incidenza di eventi avversi seri rispetto al placebo. Gli eventi avversi riportati più frequentemente (>20%) in entrambi i gruppi di trattamento sono stati stipsi, infezioni delle vie urinarie, dolore, nausea, edema periferico, ipertensione, anemia, cefalea e iperkaliemia.

Incidenza di tumori maligni: In due studi controllati della durata di 12 mesi, non si è osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza globale di tumori maligni tra il gruppo trattato con Simulect e quello con placebo. In totale, linfomi/malattie linfoproliferative si sono verificati in 1 paziente (0,3%) nel gruppo trattato con Simulect e in 2 pazienti (0,6%) nel gruppo trattato con placebo. Altri tumori maligni sono stati segnalati in 5 pazienti (1,4%) nel gruppo trattato con Simulect e in 7 pazienti (1,9%) in quello trattato con placebo.

Incidenza di episodi infettivi: Sono state riportate infezioni da Cytomegalovirus nel 14% dei pazienti trattati con Simulect e nel 18% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle infezioni è stata dell'81%, in entrambi i gruppi, con infezioni serie pari al 28% nel gruppo trattato con Simulect e al 27% nel gruppo trattato con placebo; gli agenti infettivi sono risultati simili in entrambi i gruppi.

L'incidenza e le cause di morte sono state simili in entrambi i gruppi; le infezioni sono risultate per entrambi la principale causa di morte (13/26 o 50%).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici Simulect è stato somministrato in dose singola sino a 60 mg e in dosi ripetute sino a 150 mg nell'arco di 24 giorni, senza effetti indesiderati acuti.

La dose massima priva di effetti collaterali nella scimmia rhesus è risultata pari a 5 mg/kg, somministrati due volte alla settimana, per 4 settimane. Tale dose ha prodotto un livello sierico (Cmax) pari a 170 µg/ml. Nell'uomo, dopo somministrazione del farmaco al dosaggio raccomandato, si raggiungono valori di Cmax generalmente inferiori a 10 µg/ml.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: immunosoppressore specifico; codice ATC: L04AA02.

Simulect è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano (IgG_{1k}) diretto contro la catena α del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), che viene espresso sulla superficie dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico. Simulect si lega, in modo specifico, all'antigene CD25 sui linfociti T attivati, che esprimono il recettore dell'interleuchina-2 ad alta affinità, e quindi ne impedisce il legame con l'interleuchina-2, segnale per la proliferazione dei linfociti T Viene mantenuto un blocco completo e costante del recettore dell'interleuchina-2 finché i livelli sierici di basiliximab si mantengono al di sopra di 0,2 µg/ml (4–6 settimane); quando la concentrazione del farmaco scende sotto questo livello, l'espressione dell'antigene CD25 torna ai valori osservati prima del trattamento nell'arco di 1–2 settimane. Simulect non provoca rilascio di citochine né mielosoppressione.

Nelle 2–3 settimane successive alla somministrazione di Simulect, le concentrazioni sieriche del recettore solubile della interleuchina-2 (IL-2R) aumentano, raggiungendo un plateau a livelli pari a 80–

120 ng/ml. Questi livelli si mantengono costanti finchè i siti di IL-2R sono saturati dal basiliximab. Quando i siti di IL-2R non sono più saturati, nel corso delle 1–2 settimane successive i livelli di IL-2R solubile ritornano ai valori presenti prima del trapianto.

Studi clinici

Studi clinici controllati verso placebo hanno dimostrato l'efficacia di Simulect nella profilassi del rigetto in pazienti sottoposti a trapianto renale *de novo*. I risultati di due studi pivotal multicentrici controllati verso placebo, della durata di 12 mesi, dimostrano che Simulect, in associazione alla ciclosporina in microemulsione e ai corticosteroidi, riduce in modo significativo l'incidenza degli episodi di rigetto acuto a 6 e a 12 mesi dal trapianto. Non è emersa alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con Simulect e quelli trattati con placebo per quanto riguarda la sopravvivenza del trapianto a 6 e a 12 mesi (a 12 mesi si sono verificati 32 fallimenti del trapianto nel gruppo Simulect (9%) e 37 nel gruppo placebo (10%)).

Un solo paziente, su 268 trattati con Simulect e sottoposti a test per la ricerca di anticorpi anti-idiotipo, ha sviluppato una risposta anticorpale. Tra i 172 pazienti che hanno assunto Simulect in uno studio clinico, sei (3,5%) hanno sviluppato una risposta anticorpale anti-murina (HAMA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti sottoposti a trapianto renale, utilizzando sia dosi singole sia dosi ripetute. Le dosi cumulative erano comprese fra 20 mg e 60 mg. Dopo un'infusione endovenosa di 20 mg della durata di 30 minuti si raggiunge una concentrazione sierica di picco pari a 7,1±5,1 mg/l. La concentrazione massima (Cmax) e l'AUC aumentano in modo proporzionale da 20 mg a 60 mg, il range di dosi singole testate. Il volume di distribuzione allo steady state è di 8,6±4,1 l. L'estensione e il grado di distribuzione nei vari compartimenti corporei non sono stati completamente studiati. I risultati di studi *in vitro* su tessuti umani indicano che Simulect si lega esclusivamente ai linfociti attivati e ai macrofagi/monociti. L'emivita terminale è risultata di 7,2±3,2 giorni. La clearance corporea totale è pari a 41±19 ml/h.

Nei pazienti adulti non si è osservata alcuna influenza clinicamente significativa del peso corporeo o del sesso sul volume di distribuzione o sulla clearance corporea. L'emivita di eliminazione non è risultata influenzata dall'età (nell'intervallo compreso tra 20 e 69 anni), dal sesso o dalla razza.

Non esistono dati relativi all'impiego di Simulect nei neonati o nei bambini di età inferiore ai 2 anni. La farmacocinetica di Simulect è stata valutata in 12 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale *de novo*. Nei bambini (età compresa tra 2 e 11 anni, n=8), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a 5,2±2,8 l, l'emivita pari a 11,5±6,3 giorni e la clearance pari a 17±6 ml/h. Il volume di distribuzione e la clearance sono ridotti del 50% circa rispetto ai pazienti adulti sottoposti a trapianto renale. In questo gruppo di pazienti i parametri non erano influenzati in maniera clinicamente significativa dall'età (2–11 anni), dal peso (9–37 kg) o dalla superficie corporea (0,44–1,20 m^2). Negli adolescenti (età compresa fra 12 e 15 anni, n=4), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a 10,1±7,6 l, l'emivita pari a 7,2±3,6 giorni e la clearance pari a 45±25 ml/h. I parametri negli adolescenti sono risultati simili a quelli degli adulti sottoposti a trapianto renale. La relazione tra i livelli sierici e la saturazione dei recettori è stata valutata in due pazienti (2 e 12 anni) ed è risultata simile a quella evidenziata negli adulti sottoposti a trapianto renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione endovenosa nella scimmia rhesus di dosi di basiliximab fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana per un periodo di 4 settimane, non ha causato tossicità; questo ha comportato un'esposizione sistemica (Cmax) circa 20 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con la dose clinica raccomandata insieme ad una terapia immunosoppressiva.

Non si sono osservate tossicità materna, embriotossicità nè teratogenicità nelle scimmie cynomolgous dopo iniezioni di basiliximab fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana, durante il periodo di organogenesi.

Non è stato osservato *in vitro* alcun potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, saccarosio, mannitolo, glicina e acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità nota.

6.3 Periodo di validità

12 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il prodotto deve essere trasportato e conservato ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Simulect polvere
Flacone di vetro incolore (vetro idrolitico di tipo I), con un tappo grigio di gomma butilica rivestito di fluororesina, fissato da una ghiera di alluminio con tappo blu a scatto di polipropilene.

Acqua per preparazioni iniettabili
Fiala di vetro incolore (vetro idrolitico di tipo I).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

La preparazione della soluzione per infusione deve avvenire in condizioni di asepsi, aggiungendo al flacone contenente la polvere di Simulect 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, contenuta nella fiala acclusa. Agitare il flacone delicatamente per sciogliere la polvere. Si raccomanda di utilizzare la soluzione immediatamente dopo la ricostituzione. La soluzione ricostituita può tuttavia essere conservata a 2–8°C per 24 ore o a temperatura ambiente per 4 ore.

Gettare la soluzione ricostituita se non utilizzata entro 24 ore.

La soluzione ricostituita è isotonica; somministrare dopo diluizione ad un volume di 50 ml o ad un volume maggiore con soluzione fisiologica o glucosata al 5% per infusione.

Poichè non sono disponibili dati circa la compatibilità di Simulect con altre sostanze per somministrazione endovenosa, Simulect non deve essere miscelato ad altri farmaci/sostanze e deve sempre essere somministrato attraverso una linea di infusione separata.

E' stata verificata la compatibilità con diversi sets per infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
REGNO UNITO

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo

Novartis Pharma SA
F-68330 Huningue
Francia

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 10 giugno 1997 dall'Agence du Médicament, Francia.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedi paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Simulect 20 mg
Polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa
Basiliximab

Uso endovenoso

Un flacone 20 mg
Una fiala solvente 5 ml

Il flacone contiene 20 mg di basiliximab.
Contiene anche: sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, potassio fosfato monobasico, saccarosio, glicina, e mannitolo.
La fiala solvente contiene 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Medicinale soggetto a prescrizione medica
Conservare in frigorifero (2°–8°C)
Tenere fuori della portata dei bambini.
Usare solo come indicato da un medico.
Vedere il foglio illustrativo allegato

Vedere il foglio allegato alla confezione per le istruzioni per l'uso e la ricostituzione.

Aprire qui

Data di scadenza: *mese/anno*
Lotto n.:

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

EU/../...

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE
Simulect 20 mg
Polvere per soluzione per infusione endovenosa
Basiliximab
Uso endovenoso
Conservare in frigorifero (2°–8°C)
Data di scadenza: *mese/anno*
Lotto n.:

ETICHETTA DELLA FIALA
Acqua per preparazioni iniettabili 5 ml
Utilizzare l'intero contenuto.
Data di scadenza: *mese/anno*
Lotto n..

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simulect 20 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa
Questo foglio fornisce alcune informazioni utili relative al farmaco Simulect. Si prega di leggerlo con attenzione. Nel caso avesse ulteriori domande, La preghiamo di rivolgersi al Suo medico, all'infermiera o al farmacista.

2. INDICAZIONE COMPLETA DEL PRINCIPIO ATTIVO E DEGLI ECCIPIENTI

Che cosa contiene Simulect?
Il principio attivo di Simulect si chiama basiliximab, un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano in modo specifico ad una sola proteina.

Simulect viene fornito in flaconi contenenti 20 mg di basiliximab. Sono presenti anche i seguenti eccipienti: potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, saccarosio, mannitolo, glicina e acqua per preparazioni iniettabili (da utilizzare quando si prepara per l'uso). Questi sono eccipienti standard necessari per la conservazione di Simulect e la preparazione della soluzione per infusione endovenosa.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Come viene fornito Simulect?
Simulect è una polvere per soluzione per infusione endovenosa contenuta in un flacone di vetro. Nella confezione viene fornita anche una fiala da 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, da usare per sciogliere la polvere prima dell'infusione.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Come funziona Simulect?
Simulect è un tipo di farmaco noto come immunosoppressore. Gli immunosoppressori riducono la risposta dell'organismo alle sostanze riconosciute "estranee", come ad esempio gli organi trapiantati. Simulect agisce bloccando la capacità del Suo sistema immunitario di creare le cellule specifiche che attaccano un organo trapiantato provocandone il suo rigetto da parte del corpo. Simulect si lega a un tipo particolare di globuli bianchi chiamati linfociti; questi linfociti specifici svolgono un ruolo chiave nella reazione di rigetto.

5. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Chi è responsabile della produzione e della vendita di Simulect?
Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito
Produttore:
Novartis Pharma SA
F-68330 Huningue
Francia

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

A cosa serve Simulect?
Simulect viene somministrato alle persone che sono state sottoposte a trapianto renale. Questo farmaco aiuta a prevenire il rigetto del rene trapiantato nelle prime 4–6 settimane dopo l'intervento, periodo durante il quale il rigetto è più frequente. Le verranno somministrati anche altri medicinali (ad esempio ciclosporina in microemulsione) per aiutare a proteggere, durante questo periodo, il Suo nuovo rene: alcuni di questi medicinali dovranno essere assunti ogni giorno, anche dopo la dimissione dall'ospedale. Simulect viene somministrato solo durante il periodo dell'intervento.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE

Prima della somministrazione di Simulect

In quali casi non va utilizzato Simulect?
Lei non deve ricevere Simulect se ha precedentemente avuto una reazione allergica a basiliximab, o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nel flacone. Tutti gli eccipienti di Simulect sono elencati nel paragrafo "Che cosa contiene Simulect?" Informi il Suo medico se pensa di essere allergico ad uno di essi.

Simulect può essere somministrato anche se si soffre di altre malattie?
Il medico deve essere informato qualora Lei avesse altre malattie, in aggiunta alla malattia renale. Tuttavia la presenza di altre malattie non dovrebbe interferire con il trattamento con Simulect.

Si può somministrare Simulect se si stanno assumendo altri medicinali?
Simulect non dovrebbe modificare il modo in cui agiscono altri medicinali, e questi non dovrebbero modificare il modo in cui agisce Simulect. Nonostante ciò, è importante che Lei comunichi al Suo medico tutti gli altri medicinali che sta assumendo, compresi quelli che possono essere acquistati senza prescrizione medica.

Simulect può essere utilizzato dagli anziani?
Sì, Simulect può essere somministrato agli anziani. Sebbene l'esperienza di impiego di Simulect negli anziani sia ancora limitata, non ci sono elementi che suggeriscano la necessità di adottare precauzioni speciali quando vengono trattate persone anziane.

Simulect può essere utilizzato dai bambini?
No, Simulect non può essere utilizzato dai bambini.

Si può somministrare Simulect durante la gravidanza e l'allattamento?
Se Lei è in gravidanza non dovrebbe assumere Simulect, tranne nel caso in cui si ritenga che i benefici potenziali siano superiori ai possibili rischi, nè dovrebbe allattare al seno durante il trattamento (e per 8 settimane dopo la seconda infusione). Se Lei pensa di essere incinta, è importante che informi il Suo medico prima dell'intervento.

Si possono guidare veicoli e utilizzare macchinari?
Non si prevede che Simulect influenzi la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE

Come si usa Simulect
Simulect deve essere somministrato solo in ospedale.
Normalmente, Le verranno somministrate due dosi di Simulect. La prima dose viene somministrata subito prima dell'intervento e la seconda 4 giorni dopo l'intervento. Poiché deve essere somministrato

per via endovenosa, il trattamento verrà effettuato da un medico o da un infermiere. Il farmaco va somministrato come infusione endovenosa lenta della durata di 20–30 minuti.

Per il personale sanitario:
Per preparare la soluzione per l'infusione endovenosa, aggiungere al flacone contenente la polvere di Simulect 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, contenuta nella fiala acclusa. Agitare il flacone delicatamente per sciogliere la polvere. Una volta ricostituita, la soluzione dovrebbe essere utilizzata non appena possibile per mantenere la sterilità, ma può essere conservata per 24 ore a 2–8°C o per 4 ore a temperatura ambiente. Se non utilizzata entro questi tempi, la soluzione ricostituita deve essere gettata.

Dopo la ricostituzione, Simulect va somministrato per infusione endovenosa della durata di 20–30 minuti. La soluzione ricostituita è isotonica. Per l'infusione, la soluzione ricostituita deve essere diluita ad un volume di 50 ml o ad un volume maggiore con soluzione fisiologica o glucosata al 5%. La prima dose deve essere somministrata nelle due ore precedenti l'intervento chirurgico, e la seconda dose 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose non deve essere somministrata in caso di complicanze post-operatorie, come in caso di fallimento del trapianto.

Poiché non sono disponibili dati sulla compatibilità di Simulect con altre sostanze per somministrazione endovenosa, Simulect non deve essere miscelato ad altri farmaci/sostanze e deve sempre essere somministrato attraverso una linea di infusione separata.

La dose di Simulect da somministrare per ogni infusione è di 20 mg; la dose totale raccomandata è di 40 mg.

Cosa succede in caso di sovradosaggio?
L'eventuale sovradosaggio di Simulect non dovrebbe provocare effetti collaterali immediati, ma può prolungare il periodo durante il quale l'attività del sistema immunitario è ridotta. Nel caso Le venga somministrata una quantità eccessiva di Simulect, il Suo medico controllerà e tratterà, se necessario, le eventuali conseguenze sul sistema immunitario.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DEL NORMALE IMPIEGO DEL MEDICINALE

Quali potrebbero essere gli effetti collaterali di Simulect?
Di norma, i pazienti sottoposti ad un trapianto renale assumono parecchi farmaci in aggiunta a Simulect, compresi altri immunosoppressori. E' possibile che questi farmaci provochino, in aggiunta ai sintomi della Sua malattia renale, effetti collaterali diversi. L'uso di Simulect non dovrebbe provocare effetti collaterali addizionali. In caso di insorgenza di nuovi sintomi, informi il Suo medico.

10. RIFERIMENTO ALLA DATA DI SCADENZA RIPORTATA SULL'ETICHETTA

Come si deve conservare Simulect
Il prodotto non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Simulect deve essere conservato refrigerato ad una temperatura di 2–8°C.

La soluzione ricostituita può essere conservata per 24 ore a 2–8°C o per 4 ore a temperatura ambiente, ma per mantenere la sterilità dovrebbe essere utilizzata al più presto.

11. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

12. ALTRE INFORMAZIONI

Dove rivolgersi per ottenere ulteriori informazioni
Per ottenere qualsiasi informazione relativa a questo medicinale, La preghiamo di contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 11

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Tel.: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Medical Department
Edificio 6
Strada Statale 233, Km 20,5
21040 Origgio (Varese)
Tel.: +39 2 96 54 1

Luxembourg
see Germany

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal
Novartis Farma
Produtos Farmacêuticos S.A.
Estrada dos Casais
Alto do Forte
2735 Rio de Mouro
Tel.: 351 1 926 86 00

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.. +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Novartis Läkemedel
Kemistvägen 1
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: +44 1276 692255

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simulect 20 mg polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene 20 mg di basiliximab.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Simulect è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto renale allogenico *de novo*, e deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Simulect deve essere prescritto solo da medici con esperienza nell'utilizzo di terapie immunosoppressive dopo trapianto d'organo. Simulect deve essere somministrato sotto stretto controllo di personale medico qualificato.

Dose raccomandata
La dose totale raccomandata è di 40 mg, suddivisa in due somministrazioni da 20 mg ciascuna. La prima dose da 20 mg deve essere somministrata nelle due ore precedenti l'intervento chirurgico, la seconda dose da 20 mg 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose non deve essere somministrata in caso di complicanze post-operatorie, come nel caso di fallimento del trapianto.

Modalità di somministrazione
Dopo la ricostituzione, Simulect deve essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 20–30 minuti.

Per informazioni sulle modalità di ricostituzione di Simulect, vedere il paragrafo 6.6 "Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)"

Uso nei bambini
Non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia di Simulect nei pazienti pediatrici. Sono disponibili scarsi dati di farmacocinetica (vedere il paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Uso negli anziani
Sebbene i dati relativi all'uso di Simulect negli anziani siano limitati, non ci sono elementi che suggeriscano l'impego nei pazienti anziani di un dosaggio diverso rispetto a quello degli adulti.

4.3 Controindicazioni

Simulect è controindicato in pazienti con ipersensiblità nota a basiliximab o a qualsiasi altro componente della formulazione. Vedere il paragrafo 6.1 "Elenco degli eccipienti"

Simulect è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

L'esperienza di impiego di Simulect in associazione a immunosoppressori diversi dalla ciclosporina in microemulsione e dai corticosteroidi è limitata. Non sono stati effettuati studi controllati in associazione ad azatioprina o micofenolato mofetile nell'ambito di un triplice regime immunosoppressivo.

Devono essere disponibili, per l'uso immediato, farmaci necessari per il trattamento di gravi reazioni di ipersensibilità che si potrebbero manifestare in seguito a somministrazione di sostanze proteiche.

I pazienti in terapia immunosoppressiva dopo trapianto sono maggiormente a rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi (LPDs) e infezioni opportunistiche. Sebbene Simulect sia un farmaco ad azione immunosoppressiva, ad oggi non si è osservato alcun aumento nell'incidenza di LPDs o di infezioni opportunistiche nei pazienti trattati con Simulect.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Poiché Simulect è un'immunoglobulina, non sono attese interazioni metaboliche con altri farmaci.
Negli studi clinici sono stati somministrati altri farmaci, oltre alla ciclosporina in microemulsione e ai corticosteroidi, e non si è osservato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi nel gruppo trattato con Simulect rispetto al gruppo trattato con placebo: tali farmaci comprendono antivirali per uso sistemico (60% Simulect, 66% placebo), antibatterici per uso sistemico (99% in entrambi i gruppi), antimicotici per uso sistemico (47% Simulect, 42% placebo), analgesici (91% Simulect, 92% placebo), antiipertensivi come ad esempio beta-bloccanti (55% Simulect, 64% placebo) o calcio-antagonisti (91% in entrambi i gruppi), diuretici (86% Simulect, 89% placebo).

Negli studi di Fase 3 sono stati somministrati altri immunosoppressori tra cui azatioprina, micofenolato mofetile e preparati a base di anticorpi. In tali studi, durante i primi 3 mesi dal trapianto, il 10,5% dei pazienti trattati con Simulect e il 21,7% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto per almeno 1 mese una triplice terapia comprendente azatioprina o micofenolato mofetile; non si è osservato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con Simulect rispetto a quello trattato con placebo. Durante lo stesso periodo, sono state impiegate terapie a base di anticorpi (OKT 3 ATG/ALG) per il trattamento di un episodio di rigetto acuto nel 14% dei pazienti del gruppo trattato con Simulect e nel 27% dei pazienti del gruppo trattato con placebo, senza alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con Simulect rispetto al gruppo trattato con placebo.

dei pazienti trattati con Simulect è raro (3,5%). lo sviluppo di una risposta anticorpale anti-murina (FAMA). L'uso di Simulect non preclude il successivo trattamento con preparati a base di anticorpi e tilinfocitari di origine murina.

5 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

L'uso di Simulect è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Basiliximab possiede effetti farmacologici potenzialmente pericolosi durante la gestazione e nel lattante esposto al basiliximab secreto nel latte materno. Questa raccomandazione si basa sull'azione immunosoppressiva di Basiliximab. Le donne in età fertile devono usare adeguati metodi contraccettivi per prevenire una gravidanza e devono continuarne l'uso per altre 8 settimane dopo l'ultima somministrazione di Simulect.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Simulect. non dovrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In due studi clinici controllati, il quadro degli eventi avversi osservati in 363 pazienti, trattati con Simulect alle dosi raccomandate, è risultato non distinguibile da quello osservato in 359 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti sottoposti a trapianto, Simulect non sembra aggiungere alcun nuovo evento avverso rispetto a quelli già osservati e correlati sia alla patologia preesistente sia alla concomitante somministrazione di immunosoppressori e di altri farmaci. Il 99% dei pazienti trattati con placebo o rispettivamente con Simulect, ha riportato eventi avversi. Simulect non ha aumentato l'incidenza di eventi avversi seri rispetto al placebo. Gli eventi avversi riportati più frequentemente (>20%) in entrambi i gruppi di trattamento sono stati stipsi, infezioni delle vie urinarie, dolore, nausea, edema periferico, ipertensione, anemia, cefalea e iperkaliemia.

Incidenza di tumori maligni: In due studi controllati della durata di 12 mesi, non si è osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza globale di tumori maligni tra il gruppo trattato con Simulect e quello con placebo. In totale, linfomi/malattie linfoproliferative si sono verificati in 1 paziente (0,3%) nel gruppo trattato con Simulect e in 2 pazienti (0,6%) nel gruppo trattato con placebo. Altri tumori maligni sono stati segnalati in 5 pazienti (1,4%) nel gruppo trattato con Simulect e in 7 pazienti (1,9%) in quello trattato con placebo.

Incidenza di episodi infettivi: Sono state riportate infezioni da Cytomegalovirus nel 14% dei pazienti trattati con Simulect e nel 18% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle infezioni è stata dell'81%, in entrambi i gruppi, con infezioni serie pari al 28% nel gruppo trattato con Simulect e al 27% nel gruppo trattato con placebo; gli agenti infettivi sono risultati simili in entrambi i gruppi.

L'incidenza e le cause di morte sono state simili in entrambi i gruppi; le infezioni sono risultate per entrambi la principale causa di morte (13/26 o 50%).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici Simulect è stato somministrato in dose singola sino a 60 mg e in dosi ripetute sino a 150 mg nell'arco di 24 giorni, senza effetti indesiderati acuti.

La dose massima priva di effetti collaterali nella scimmia rhesus è risultata pari a 5 mg/kg, somministrati due volte alla settimana, per 4 settimane. Tale dose ha prodotto un livello sierico (Cmax) pari a 170 µg/ml. Nell'uomo, dopo somministrazione del farmaco al dosaggio raccomandato, si raggiungono valori di Cmax generalmente inferiori a 10 µg/ml.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: immunosoppressore specifico; codice ATC: L04AA02.

Simulect è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano (IgG_{1k}) diretto contro la catena α del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), che viene espresso sulla superficie dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico. Simulect si lega, in modo specifico, all'antigene CD25 sui linfociti T attivati, che esprimono il recettore dell'interleuchina-2 ad alta affinità, e quindi ne impedisce il legame con l'interleuchina-2, segnale per la proliferazione dei linfociti T Viene mantenuto un blocco completo e costante del recettore dell'interleuchina-2 finchè i livelli sierici di basiliximab si mantengono al di sopra di 0,2 µg/ml (4–6 settimane); quando la concentrazione del farmaco scende sotto questo livello, l'espressione dell'antigene CD25 torna ai valori osservati prima del trattamento nell'arco di 1–2 settimane. Simulect non provoca rilascio di citochine né mielosoppressione.

Nelle 2–3 settimane successive alla somministrazione di Simulect, le concentrazioni sieriche del recettore solubile della interleuchina-2 (IL-2R) aumentano, raggiungendo un plateau a livelli pari a 80–

120 ng/ml. Questi livelli si mantengono costanti finchè i siti di IL-2R sono saturati dal basiliximab. Quando i siti di IL-2R non sono più saturati, nel corso delle 1–2 settimane successive i livelli di IL-2R solubile ritornano ai valori presenti prima del trapianto.

Studi clinici

Studi clinici controllati verso placebo hanno dimostrato l'efficacia di Simulect nella profilassi del rigetto in pazienti sottoposti a trapianto renale *de novo*. I risultati di due studi pivotal multicentrici controllati verso placebo, della durata di 12 mesi, dimostrano che Simulect, in associazione alla ciclosporina in microemulsione e ai corticosteroidi, riduce in modo significativo l'incidenza degli episodi di rigetto acuto a 6 e a 12 mesi dal trapianto. Non è emersa alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con Simulect e quelli trattati con placebo per quanto riguarda la sopravvivenza del trapianto a 6 e a 12 mesi (a 12 mesi si sono verificati 32 fallimenti del trapianto nel gruppo Simulect (9%) e 37 nel gruppo placebo (10%)).

Un solo paziente, su 268 trattati con Simulect e sottoposti a test per la ricerca di anticorpi anti-idiotipo, ha sviluppato una risposta anticorpale. Tra i 172 pazienti che hanno assunto Simulect in uno studio clinico, sei (3,5%) hanno sviluppato una risposta anticorpale anti-murina (HAMA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti sottoposti a trapianto renale, utilizzando sia dosi singole sia dosi ripetute. Le dosi cumulative erano comprese fra 20 mg e 60 mg. Dopo un'infusione endovenosa di 20 mg della durata di 30 minuti si raggiunge una concentrazione sierica di picco pari a 7,1±5,1 mg/l. La concentrazione massima (Cmax) e l'AUC aumentano in modo proporzionale da 20 mg a 60 mg, il range di dosi singole testate. Il volume di distribuzione allo steady state è di 8,6±4,1 l. L'estensione e il grado di distribuzione nei vari compartimenti corporei non sono stati completamente studiati. I risultati di studi *in vitro* su tessuti umani indicano che Simulect si lega esclusivamente ai linfociti attivati e ai macrofagi/monociti. L'emivita terminale è risultata di 7,2±3,2 giorni. La clearance corporea totale è pari a 41±19 ml/h.

Nei pazienti adulti non si è osservata alcuna influenza clinicamente significativa del peso corporeo o del sesso sul volume di distribuzione o sulla clearance corporea. L'emivita di eliminazione non è risultata influenzata dall'età (nell'intervallo compreso tra 20 e 69 anni), dal sesso o dalla razza.

Non esistono dati relativi all'impiego di Simulect nei neonati o nei bambini di età inferiore ai 2 anni. La farmacocinetica di Simulect è stata valutata in 12 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale *de novo*. Nei bambini (età compresa tra 2 e 11 anni, n=8), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a 5,2±2,8 l, l'emivita pari a 11,5±6,3 giorni e la clearance pari a 17±6 ml/h. Il volume di distribuzione e la clearance sono ridotti del 50% circa rispetto ai pazienti adulti sottoposti a trapianto renale. In questo gruppo di pazienti i parametri non erano influenzati in maniera clinicamente significativa dall'età (2–11 anni), dal peso (9–37 kg) o dalla superficie corporea (0,44–1,20 m^2). Negli adolescenti (età compresa fra 12 e 15 anni, n=4), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a 10,1±7,6 l, l'emivita pari a 7,2±3,6 giorni e la clearance pari a 45±25 ml/h. I parametri negli adolescenti sono risultati simili a quelli degli adulti sottoposti a trapianto renale. La relazione tra i livelli sierici e la saturazione dei recettori è stata valutata in due pazienti (2 e 12 anni) ed è risultata simile a quella evidenziata negli adulti sottoposti a trapianto renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione endovenosa nella scimmia rhesus di dosi di basiliximab fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana per un periodo di 4 settimane, non ha causato tossicità; questo ha comportato un'esposizione sistemica (Cmax) circa 20 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con la dose clinica raccomandata insieme ad una terapia immunosoppressiva.

Non si sono osservate tossicità materna, embriotossicità nè teratogenicità nelle scimmie cynomolgous dopo iniezioni di basiliximab fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana, durante il periodo di organogenesi.

Non è stato osservato *in vitro* alcun potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico, sodio cloruro, saccarosio, mannitolo, glicina e acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità nota.

6.3 Periodo di validità

12 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il prodotto deve essere trasportato e conservato ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Simulect polvere
Flacone di vetro incolore (vetro idrolitico di tipo I), con un tappo grigio di gomma butilica rivestito di fluororesina, fissato da una ghiera di alluminio con tappo blu a scatto di polipropilene.

Acqua per preparazioni iniettabili
Fiala di vetro incolore (vetro idrolitico di tipo I).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

La preparazione della soluzione per infusione deve avvenire in condizioni di asepsi, aggiungendo al flacone contenente la polvere di Simulect 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, contenuta nella fiala acclusa. Agitare il flacone delicatamente per sciogliere la polvere. Si raccomanda di utilizzare la soluzione immediatamente dopo la ricostituzione. La soluzione ricostituita può tuttavia essere conservata a 2–8°C per 24 ore o a temperatura ambiente per 4 ore.

Gettare la soluzione ricostituita se non utilizzata entro 24 ore.

La soluzione ricostituita è isotonica; somministrare dopo diluizione ad un volume di 50 ml o ad un volume maggiore con soluzione fisiologica o glucosata al 5% per infusione.

Poichè non sono disponibili dati circa la compatibilità di Simulect con altre sostanze per somministrazione endovenosa, Simulect non deve essere miscelato ad altri farmaci/sostanze e deve sempre essere somministrato attraverso una linea di infusione separata.

È stata verificata la compatibilità con diversi sets per infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
REGNO UNITO

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

99A6372

DECRETO 9 luglio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Pritor» - Telmisartan. (Decreto UAC/C n. 64/1999).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/089/001 - Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 14 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/002 - Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 28 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/003 - Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 56 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/004 - Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 98 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/005 - Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 280 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/006 - Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 14 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/007 - Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 28 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/008 - Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 56 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/009 - Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 98 compresse - uso orale;

EU/1/98/089/010 - Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 280 compresse - uso orale;

Titolare A.I.C.: Glaxo Group LTD, Greenford, Middlesex UB6 ONN, United Kingdom.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della commissione europea dell'11 dicembre 1998 C (1998) 4288, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «PRITOR» - Telmisartan;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione in classe *A*/73 ai fini della rimborsabilità delle confezioni 28 compresse da 40 mg e 28 compresse da 80 mg e la classificazione in *C* per le altre confezioni;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 8/9 giugno 1999 dalla Commissione unica del farmaco;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «PRITOR» - Telmisartan, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «PRITOR» - Telmisartan, nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 14 compresse - uso orale - n. 034326013/E (in base 10), 10RKHX (in base 32);

Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 28 compresse - uso orale - n. 034326025/E (in base 10), 10RKJ9 (in base 32);

Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 56 compresse - uso orale - n. 034326037/E (in base 10), 10RKJP (in base 32);

Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 98 compresse - uso orale - n. 034326049/E (in base 10), 10RKK1 (in base 32);

Pritor - 40 mg - compresse - confezione blister 280 compresse - uso orale - n. 034326052/E (in base 10), 10RKK4 (in base 32);

Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 14 compresse - uso orale - n. 034326064/E (in base 10), 10RKKJ (in base 32);

Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 28 compresse - uso orale - n. 034326076/E (in base 10), 10RKKW (in base 32);

Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 56 compresse - uso orale - n. 034326088/E (in base 10), 10RKL8 (in base 32);

Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 98 compresse - uso orale - n. 034326090/E (in base 10), 10RKLB (in base 32);

Pritor - 80 mg - compresse - confezione blister 280 compresse - uso orale - n. 034326102/E (in base 10), 10RKLQ (in base 32);

Titolare A.I.C.: Glaxo Group LTD, Greenford, Middlesex UB6 ONN, United Kingdom.

Art. 2.

La specialità medicinale nelle confezioni indicate è classificata come segue:

«PRITOR» - 40 mg - compresse - confezione blister 28 compresse - uso orale n. 034326025/E (in base 10), 10RKJ9 (in base 32), classe *A*/73.

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è stabilito in L. 29.078 (ex factory, IVA esclusa).

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 48.000 (IVA inclusa).

«PRITOR» - 80 mg - compresse - confezione blister 28 compresse - uso orale n. 034326076/E (in base 10), 10RKKJ (in base 32), classe *A*/73.

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è stabilito in L. 38.468 (ex factory, IVA esclusa).

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 63.500 (IVA inclusa),

con una quota di mercato non superiore al 25% ad unità per il dosaggio da 80 mg.

Le altre confezioni sono classificate in *C*.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita e di consumo.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta titolare dell'autorizzazione.

Roma, 9 luglio 1999

Il dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pritor 40 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: telmisartan 40 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti
La dose consigliata è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo pressorio, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, il telmisartan può essere impiegato in associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, con i quali è stato dimostrato un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan. Qualora si prenda in considerazione un aumento di dosaggio, si deve tenere presente che il massimo effetto antiipertensivo si ottiene generalmente 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche").

Insufficienza renale
Per i pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego") non è necessario modificare la dose.

Insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego").

Anziani
Non è necessario modificare la dose.

Bambini
Non ci sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Pritor nei bambini e in pazienti di età inferiore a 18 anni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- Ostruzioni delle vie biliari
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza renale grave

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Ipertensione renovascolare
Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un farmaco che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale
Quando Pritor è somministrato a pazienti con disfunzioni renali, si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Pritor in pazienti dopo recente trapianto renale.

Ipovolemia
Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causata da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Pritor.

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che influenzano questo sistema è stato accompagnato da ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta.

Aldosteronismo primario
I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Iperpotassiemia
Durante il trattamento con altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, si può verificare iperpotassiemia, specialmente in presenza di insufficienza renale e/o cardiaca. Sebbene ciò non sia dimostrato con telmisartan, si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio.

Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio (eparina ecc.) può portare ad un aumento del potassio sierico, pertanto occorre cautela nel somministrare tali farmaci in associazione a Pritor.

Insufficienza epatica
Il telmisartan è principalmente eliminato nella bile. Pazienti con ostruzione biliare o grave insufficienza epatica possono avere una clearance ridotta. Pertanto, telmisartan non deve esere somministrato a questi pazienti (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Telmisartan deve essere utilizzato solamente con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve/moderata.

Ulcera gastrica o ulcera duodenale attiva o patologie gastrointestinali
Apparentemente effetti collaterali gastrointestinali si sono verificati più frequentemente rispetto al placebo. Raramente, negli studi clinici sono stati riportati casi di sanguinamento gastrointestinale e questo evento avverso si è verificato principalmente in pazienti con disturbi gastrointestinali di base.

Pertanto, si deve prestare attenzione quando telmisartan viene somministrato a questo gruppo di pazienti.

Sorbitolo
La dose giornaliera raccomandata di Pritor 40 mg contiene 169 mg di sorbitolo. Quindi, Pritor non è indicato nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio.

Altro
Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, telmisartan e altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di colore rispetto ai pazienti non di colore, forse a causa della maggior prevalenza di stati caratterizzati da un basso livelo di renina nella popolazione di colore affetta da ipertensione.

Come con qualsiasi agente antiipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Telmisartan può accentuare l'effetto ipotensivo di altri antipertensivi. Non sono state osservate altre interazioni di rilevanza clinica.

I farmaci valutati negli studi di farmacocinetica comprendono digossina, warfarin, idroclorotiazide, glibenclamide, ibuprofene, paracetamolo e amlodipina. Nel caso della digossina è stato osservato un valore mediano del 20% (del 39% in un singolo caso) di aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina rilevate prima della somministrazione della dose successiva. Si consiglia quindi il controllo dei livelli plasmatici di digossina.

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori. Benché ciò non sia documentato con telmisartan, la possibilità di tali effetti non può essere esclusa e si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni")
Telmisartan è controindicato durante la gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza si deve passare ad un trattamento alternativo.

In caso sia accertata una gravidanza, telmisartan deve essere sospeso il più presto possibile. Nel secondo e terzo trimestre, i farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina possono causare danni e anche la morte del feto.

Uso durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni")
Telmisartan è controindicato durante l'allattamento, poiché non è noto se venga escreto nel latte umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi clinici in grado di stabilire se telmisartan influenza la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Comunque, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, bisogna tenere presente che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Di solito gli effetti indesiderati sono stati lievi e transitori e solo raramente hanno richiesto l'interruzione della terapia. L'incidenza degli effetti indesiderati non è correlata alla dose e non ha mostrato alcuna correlazione con sesso, età o razza dei pazienti.
In studi clinici controllati con placebo su 1.041 pazienti trattati con diverse dosi di telmisartan (20-160 mg) fino a 12 settimane, l'incidenza complessiva di effetti indesiderati registrati con telmisartan è di solito risultata paragonabile a quella del placebo. Apparentemente gli effetti collaterali gastrointestinali si sono verificati più frequentemente rispetto al placebo.

Nella seguente tabella vengono riportati gli eventi avversi, indipendentemente dalla loro relazione causale.

Gli effetti indesiderati con un'incidenza pari o superiore all'1% nei pazienti trattati con telmisartan negli studi controllati con placebo sono indicati nella seguente tabella:

	Telmisartan Monoterapia *n = 1.041* %	Placebo *n = 380* %
Cefalea	9,7	17,4
Infezioni delle vie aeree superiori	6,9	6,1
Vertigini	4,2	6,3
Dolore	3,5	4,7
Dolore al dorso	3,2	1,1
Affaticamento	3,0	3,7
Diarrea	2,8	1,6
Sinusite	2,2	2,4
Sintomi di tipo influenzale	2,1	1,8
Dispepsia	1,9	1,6
Mialgia	1,4	1,1
Tosse	1,4	1,6
Dolore al petto	1,3	1,3
Infezioni del tratto urinario	1,2	1,1
Nausea	1,1	1,6
Faringiti	1,1	0,0
Dolore addominale	1,0	0,8

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati si sono verificati in più dell'1% dei 3445 pazienti trattati in tutti gli studi clinici con telmisartan: bronchite, insonnia, artralgia, ansia, depressione, palpitazioni, crampi (gambe), eritema cutaneo. Non è stato possibile stabilire una associazione causale di questi eventi con l'assunzione di telmisartan.

E' stato riportato un unico caso di angioedema.

Dati chimico-clinici
Nel corso degli studi clinici con telmisartan non sono state osservate significative alterazioni nei valori dei parametri chimico-clinici.

Raramente si è osservato una diminuzione nell'emoglobina o un aumento nell'acido urico che si verificano più spesso durante il trattamento con telmisartan che con placebo. Sono stati osservati, durante il trattamento con telmisartan, aumenti della creatinina o degli enzimi epatici, ma queste variazioni nei valori chimico-clinici si sono verificate con una frequenza simile o inferiore rispetto al placebo.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili circa il sovradosaggio nell'uomo. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve intraprendere un trattamento di supporto. Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC C09CA07.

Il telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) specifico ed efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT_1, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT_1. Il telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT_1. Tale leganse è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT_2 e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana nè blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di 80 mg di telmisartan determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro tre ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antiipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione sanguigna. Ciò è confermato dal rapporto valle/picco costantemente superiore all'80% osservato, dopo una dose di 40 mg e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo.

C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione sanguigna sistolica. Da questo punto di vista, la pressione sanguigna diastolica presenta un comportamento più variabile.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del farmaco sulla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva del telmisartan è paragonabile a quella di farmaci rappresentativi di altre classi di antipertensivi (dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori preesistenti durante un periodo di diversi giorni, senza comportare un effetto rebound.

Negli studi clinici l'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con ACE inibitori.

Attualmente non sono noti gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbidità cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento del telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa.
Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ($AUC_{0-\infty}$) del telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica.

Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. Il C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi (nelle donne Cmax e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini).

Distribuzione
Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 l.

Metabolismo
Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a glucuronide. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

Eliminazione
Il telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima, (C_{max}), e, in misura minore, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo, (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è inferiore all'1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti giovani.

Pazienti con disfunzioni renali
Nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine

plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia.

Pazienti con disfunzioni epatiche
Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di tollerabilità e sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) e un aumento nella potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici con ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.
In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli ACE inibitori e di altri antagonisti dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Studi preclinici hanno mostrato un potenziale rischio di telmisartan nello sviluppo postnatale della prole: minore peso corporeo, apertura dell'occhio ritardata, mortalità più elevata.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polividone, meglumina, sodio idrossido, sorbitolo, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto della confezione

14 compresse
28 compresse
56 compresse
98 compresse
280 compresse

Blister in poliammide/alluminio/PVC

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Le compressè devono essere conservate nella confezione originale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pritor 80 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: telmisartan 80 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti
La dose consigliata è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo pressorio, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, il telmisartan può essere impiegato in associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, con i quali è stato dimostrato un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan. Qualora si prenda in considerazione un aumento di dosaggio, si deve tenere presente che il massimo effetto antiipertensivo si ottiene generalmente 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche").

Insufficienza renale
Per i pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego") non è necessario modificare la dose.

Insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego").

Anziani
Non è necessario modificare la dose.

Bambini
Non ci sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Pritor nei bambini e in pazienti di età inferiore a 18 anni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- Ostruzioni delle vie biliari
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza renale grave

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Ipertensione renovascolare
Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un farmaco che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale
Quando Pritor è somministrato a pazienti con disfunzioni renali, si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Pritor in pazienti dopo recente trapianto renale.

Ipovolemia
Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causata da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Pritor.

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che influenzano questo sistema è stato accompagnato da ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta.

Aldosteronismo primario
I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Iperpotassiemia
Durante il trattamento con altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, si può verificare iperpotassiemia, specialmente in presenza di insufficienza renale e/o cardiaca. Sebbene ciò non sia dimostrato con telmisartan, si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio.

Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio (eparina ecc.) può portare ad un aumento del potassio sierico, pertanto occorre cautela nel somministrare tali farmaci in associazione a Pritor.

Insufficienza epatica
Il telmisartan è principalmente eliminato nella bile. Pazienti con ostruzione biliare o grave insufficienza epatica possono avere una clearance ridotta. Pertanto, telmisartan non deve esere somministrato a questi pazienti (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Telmisartan deve essere utilizzato solamente con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve/moderata.

Ulcera gastrica o ulcera duodenale attiva o patologie gastrointestinali
Apparentemente effetti collaterali gastrointestinali si sono verificati più frequentemente rispetto al placebo. Raramente, negli studi clinici sono stati riportati casi di sanguinamento gastrointestinale e questo evento avverso si è verificato principalmente in pazienti con disturbi gastrointestinali di base.

Pertanto, si deve prestare attenzione quando telmisartan viene somministrato a questo gruppo di pazienti.

Sorbitolo
La dose giornaliera raccomandata di Pritor 80 mg contiene 338 mg di sorbitolo. Quindi, Pritor non è indicato nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio.

Altro
Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, telmisartan e altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di colore rispetto ai pazienti non di colore, forse a causa della maggior prevalenza di stati caratterizzati da un basso livelo di renina nella popolazione di colore affetta da ipertensione.

Come con qualsiasi agente antiipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Telmisartan può accentuare l'effetto ipotensivo di altri antipertensivi. Non sono state osservate altre interazioni di rilevanza clinica.

I farmaci valutati negli studi di farmacocinetica comprendono digossina, warfarin, idroclorotiazide, glibenclamide, ibuprofene, paracetamolo e amlodipina. Nel caso della digossina è stato osservato un valore mediano del 20% (del 39% in un singolo caso) di aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina rilevate prima della somministrazione della dose successiva. Si consiglia quindi il controllo dei livelli plasmatici di digossina.

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori. Benché ciò non sia documentato con telmisartan, la possibilità di tali effetti non può essere esclusa e si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni")
Telmisartan è controindicato durante la gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza si deve passare ad un trattamento alternativo.

In caso sia accertata una gravidanza, telmisartan deve essere sospeso il più presto possibile. Nel secondo e terzo trimestre, i farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina possono causare danni e anche la morte del feto.

Uso durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni")
Telmisartan è controindicato durante l'allattamento, poiché non è noto se venga escreto nel latte umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi clinici in grado di stabilire se telmisartan influenza la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Comunque, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, bisogna tenere presente che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Di solito gli effetti indesiderati sono stati lievi e transitori e solo raramente hanno richiesto l'interruzione della terapia. L'incidenza degli effetti indesiderati non è correlata alla dose e non ha mostrato alcuna correlazione con sesso, età o razza dei pazienti.
In studi clinici controllati con placebo su 1.041 pazienti trattati con diverse dosi di telmisartan (20-160 mg) fino a 12 settimane, l'incidenza complessiva di effetti indesiderati registrati con telmisartan è di solito risultata paragonabile a quella del placebo. Apparentemente gli effetti collaterali gastrointestinali si sono verificati più frequentemente rispetto al placebo.

Nella seguente tabella vengono riportati gli eventi avversi, indipendentemente dalla loro relazione causale.

Gli effetti indesiderati con un'incidenza pari o superiore all'1% nei pazienti trattati con telmisartan negli studi controllati con placebo sono indicati nella seguente tabella:

	Telmisartan Monoterapia *n = 1.041* %	Placebo *n = 380* %
Cefalea	9,7	17,4
Infezioni delle vie aeree superiori	6,9	6,1
Vertigini	4,2	6,3
Dolore	3,5	4,7
Dolore al dorso	3,2	1,1
Affaticamento.	3,0	3,7
Diarrea	2,8	1,6
Sinusite	2,2	2,4
Sintomi di tipo influenzale	2,1	1,8
Dispepsia	1,9	1,6
Mialgia	1,4	1,1
Tosse	1,4	1,6
Dolore al petto	1,3	1,3
Infezioni del tratto urinario	1,2	1,1
Nausea	1,1	1,6
Faringiti	1,1	0,0
Dolore addominale	1,0	0,8

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati si sono verificati in più dell'1% dei 3445 pazienti trattati in tutti gli studi clinici con telmisartan: bronchite, insonnia, artralgia, ansia, depressione, palpitazioni, crampi (gambe), eritema cutaneo. Non è stato possibile stabilire una associazione causale di questi eventi con l'assunzione di telmisartan.

E' stato riportato un unico caso di angioedema.

<u>Dati chimico-clinici</u>
Nel corso degli studi clinici con telmisartan non sono state osservate significative alterazioni nei valori dei parametri chimico-clinici.

Raramente si è osservato una diminuzione nell'emoglobina o un aumento nell'acido urico che si verificano più spesso durante il trattamento con telmisartan che con placebo. Sono stati osservati, durante il trattamento con telmisartan, aumenti della creatinina o degli enzimi epatici, ma queste variazioni nei valori chimico-clinici si sono verificate con una frequenza simile o inferiore rispetto al placebo.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili circa il sovradosaggio nell'uomo. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve intraprendere un trattamento di supporto. Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC C09CA07.

Il telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) specifico ed efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT_1, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT_1. Il telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT_1. Tale leganse è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT_2 e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana nè blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di 80 mg di telmisartan determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro tre ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antiipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione sanguigna. Ciò è confermato dal rapporto valle/picco costantemente superiore all'80% osservato dopo una dose di 40 mg e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo.

C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione sanguigna sistolica. Da questo punto di vista, la pressione sanguigna diastolica presenta un comportamento più variabile.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del farmaco sulla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva del telmisartan è paragonabile a quella di farmaci rappresentativi di altre classi di antipertensivi (dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori preesistenti durante un periodo di diversi giorni, senza comportare un effetto rebound.

Negli studi clinici l'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con ACE inibitori.

Attualmente non sono noti gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbidità cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento del telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa.
Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ($AUC_{0-\infty}$) del telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica.

Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. Il C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi (nelle donne Cmax e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini).

Distribuzione
Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 l.

Metabolismo
Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a glucuronide. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

Eliminazione
Il telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima, (C_{max}), e, in misura minore, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo, (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è inferiore all'1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti giovani.

Pazienti con disfunzioni renali
Nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine

plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia.

Pazienti con disfunzioni epatiche
Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di tollerabilità e sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) e un aumento nella potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici con ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.
In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli ACE inibitori e di altri antagonisti dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Studi preclinici hanno mostrato un potenziale rischio di telmisartan nello sviluppo postnatale della prole: minore peso corporeo, apertura dell'occhio ritardata, mortalità più elevata.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polividone, meglumina, sodio idrossido, sorbitolo, magnesio stearato.

4.3 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto della confezione

14 compresse
28 compresse
56 compresse
98 compresse
280 compresse

Blister in poliammide/alluminio/PVC

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Le compresse devono essere conservate nella confezione originale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione
Glaxo Wellcome SpA, Strado Asolana No. 68, I-43056 San Polo di Torrile, Parma, Italia.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 9.09.1996 da Ministero della Sanità, Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e per la Farmacovigilanza, Ufficio Produzione Importazione Esportazione, Viale della Civiltà Romana, 7, 00144 Roma, Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 14 COMPRESSE

PRITOR 40 mg Compresse

Telmisartan

14 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 40 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 28 COMPRESSE

PRITOR 40 mg Compresse

Telmisartan

28 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 40 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 56 COMPRESSE

PRITOR 40 mg Compresse

Telmisartan

56 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 40 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 98 COMPRESSE

PRITOR 40 mg Compresse

Telmisartan

98 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 40 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 280 COMPRESSE

PRITOR 40 mg Compresse

Telmisartan

280 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 40 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI BLISTER

PRITOR 40 mg Compresse

Telmisartan

Glaxo Wellcome (logo)

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

Scad.

Lotto

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 14 COMPRESSE

PRITOR 80 mg Compresse

Telmisartan

14 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 80 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 28 COMPRESSE

PRITOR 80 mg Compresse

Telmisartan

28 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 80 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 56 COMPRESSE

PRITOR 80 mg Compresse

Telmisartan

56 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 80 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 98 COMPRESSE

PRITOR 80 mg Compresse

Telmisartan

98 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 80 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE RIPORTATE SULLA SCATOLA DELLA CONFEZIONE DA 280 COMPRESSE

PRITOR 80 mg Compresse

Telmisartan

280 compresse

Ogni compressa contiene: telmisartan 80 mg

Uso orale

Per ulteriori informazioni per cortesia leggere il foglio illustrativo all'interno.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

EU/

Scad.:
Lotto n.:

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

INFORMAZIONI BLISTER

PRITOR 80 mg Compresse

Telmisartan

Glaxo Wellcome (logo)

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

Scad.

Lotto

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo
Pritor 40 mg Compresse
Telmisartan

Per cortesia, legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a prendere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene delle importanti informazioni sul farmaco. Se ha dei dubbi o desidera fare delle domande, consulti il suo medico o il farmacista. Tenga presente che questo farmaco è solo per lei. Solo il medico lo può prescrivere. Non lo dia mai ad un'altra persona, anche se ha sintomi simili ai suoi.

Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe volerlo leggere ancora.

Il farmaco si chiama Pritor 40 mg compresse.

Descrizione completa del principio attivo e degli eccipienti
Cosa contiene Pritor 40mg compresse?

Ogni compressa contiene il principio attivo telmisartan. Gli eccipienti sono: polividone, meglumina, sodio idrossido, magnesio stearato e sorbitolo.

Ogni compressa rilascia una dose di 40 mg di telmisartan.

Pritor 40 mg compresse è contenuto in blister, in confezioni da 14, 28, 56, 98, 280 compresse.

Gruppo farmacoterapeutico
Cos'è Pritor?

Pritor appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti del recettore dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza presente nel corpo che costringe i vasi sanguigni rendendo più difficoltoso il passaggio del sangue attraverso di essi, ciò causa l'aumento della pressione sanguigna. Pritor blocca questo effetto dell'angiotensina II, causando un rilasciamento dei vasi sanguigni e riducendo così la pressione sanguigna.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Chi è il responsabile dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Pritor?

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

Il produttore
Chi produce Pritor?

Glaxo Wellcome S.p.A.
Strada Asolana No. 68
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Indicazioni terapeutiche
Quando deve essere utilizzato Pritor?

Pritor compresse è utilizzato per il trattamento della pressione alta. Questa condizione è anche nota come ipertensione essenziale.

Il suo medico ha misurato la sua pressione sanguigna e l'ha trovata superiore alla media normale per la sua età. L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi può causare infarto, insufficienza renale o cardiaca, ictus o cecità. Normalmente, l'ipertensione non dà sintomi, prima che si verifichino tali danni. Per verificare se è o no nella media è necessario pertanto provvedere alla misurazione della pressione sanguigna.

L'ipertensione può essere trattata e controllata con farmaci quali Pritor. Il suo medico può averle raccomandato di modificare il suo tipo di vita, per aiutarla a ridurre la pressione sanguigna (dimagrire, evitare di fumare, ridurre l'assunzione di alcool e la quantità di sale nella dieta).
Inoltre, il suo medico può suggerirle la pratica regolare di esercizio fisico moderato (non affaticante), come camminare e nuotare.

Controindicazioni
Quando non deve prendere Pritor?

Non prenda Pritor se:
- è allergico a telmisartan o ad uno dei componenti di Pritor compresse
- è incinta, crede di essere incinta o ha pianificato una gravidanza
- sta allattando
- ha un'ostruzione biliare (un problema nel drenaggio della bile dalla cistifellea)
- soffre di malattie epatiche gravi
- soffre di malattie renali gravi

La sicurezza e l'efficacia di Pritor nei bambini e nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Precauzioni speciali per l'uso
Quando deve prendere Pritor soltanto dopo aver consultato il suo medico?

Per cortesia, informi il suo medico se soffre di:
- malattie renali o è stato sottoposto ad un trapianto renale
- malattie epatiche
- vomito eccessivo o diarrea
- mal di stomaco
- problemi cardiaci
- livelli di aldosterone aumentati

Deve anche informare il suo medico se:
- segue una dieta iposodica
- ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio
- ha alti livelli di potassio nel sangue

Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione
Può prendere Pritor con altri farmaci?

Deve informare il suo medico se sta assumendo altri farmaci, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica.

Normalmente Pritor non interagisce con il cibo o con la maggior parte dei farmaci che potrebbe assumere. Se sta prendendo integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, farmaci potassio-risparmiatori (come alcuni diuretici), farmaci che contengono litio, digossina, possono essere opportune particolari precauzioni (ad es. esami del sangue).

Gravidanza e allattamento
Che cosa succede se lei è in gravidanza o se sta allattando?

Pritor non deve essere utilizzato durante la gravidanza o se lei sta allattando (Vedere *"Quando non deve prendere Pritor?"*). Prima di pianificare una gravidanza si deve passare ad un trattamento alternativo.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchine
Può guidare un'automobile o utilizzare macchinari mentre prende Pritor?

E' improbabile che Pritor interferisca con la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Comunque, occasionalmente si possono verificare vertigini o sonnolenza durante il trattamento dell'ipertensione. Se si verificano questi effetti, consulti il suo medico prima di iniziare tali attività.

Istruzioni per un uso corretto
Qual'è la dose di Pritor che deve prendere e quando?

Pritor 40 mg compresse è solo per gli adulti e non deve essere somministrato ai bambini. Prenda il farmaco come le è stato detto dal suo medico. Deve continuare a prendere Pritor ogni giorno per il periodo indicato dal suo medico affinchè la sua pressione rimanga sotto controllo. Se non è sicuro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Le compresse devono essere deglutite con dell'acqua.

La dose consigliata per la maggior parte dei pazienti è di una compressa da 40 mg al giorno per controllare la pressione sanguigna per un periodo di 24 ore. Comunque, qualche volta il suo medico potrebbe consigliarle sia una dose più bassa: metà compressa da 40 mg, sia una dose più alta: 2 compresse da 40 mg o una compressa da 80 mg. In alternativa, telmisartan può essere usato in associazione con un diuretico come l'idroclorotiazide, con il quale è stato dimostrato che si ottiene un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan.

Nei pazienti con malattie epatiche non deve essere superata la dose abituale di 40 mg al giorno.

Cosa fare quando non sono state prese una o più dosi
Cosa deve fare se non prende una dose?

Se dimentica di prendere il farmaco, lo prenda non appena se ne ricorda, nello stesso giorno. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo; non deve prendere una dose doppia.

Cosa fare in caso di sovradosaggio
Cosa deve fare se ha preso troppe compresse di Pritor in una volta?

E' importante attenersi alla dose indicata dal suo medico. In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, non esiti: chieda al suo medico cosa fare o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Descrizione degli effetti collaterali
Quali effetti collaterali può causare Pritor?

Gli effetti collaterali di Pritor sono risultati normalmente lievi e transitori. In alcuni pazienti sono stati riportati i seguenti effetti collaterali:

- crampi alle gambe, dolori alla schiena, al torace, dolori muscolari o alle articolazioni
- raffreddore o sintomi di tipo influenzale, mal di gola, tosse
- diarrea, malessere, mal di stomaco
- sanguinamento gastrointestinale; questo effetto collaterale si è verificato principalmente nei pazienti con storia di ulcere gastriche o duodenali o altri disturbi gastrici
- cefalea, stanchezza, vertigini, ansia, depressione, difficoltà nel prendere sonno
- infezioni del tratto urinario, sinusite, eritemi cutanei, palpitazioni

E' stato riportato un unico caso di gonfiore del viso (angioedema).

Se accusa questi sintomi, se persistono o diventano problematici, consulti il suo medico. Se accusa altri effetti collaterali non citati in questo foglio illustrativo o non è sicuro sull'effetto di questo prodotto, consulti il suo medico o il farmacista.

Data di scadenza
Per quanto tempo può conservare Pritor compresse?

Non utilizzi le compresse dopo la data di scadenza che è stampata sulla confezione.

Modalità di conservazione
Come conservare Pritor compresse?

Non conservare sopra i 30 °C. Tolga le compresse dalla loro confezione solo quando le deve prendere.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Data di ultima revisione del foglio informativo

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, per cortesia contatti i rappresentanti locali del Titolare di AIC:

Belgique/België/Belgien
Glaxo Wellcome S.A./N.V.
Boulevard du Triomphe 172 Triomflaan
B-1160 Bruxelles/Brussel
Tel: +32 2 676.57.11

Danmark
Glaxo Wellcome a/s
Nykær 68
DK-2605 Brøndby
Tel: +45 36 75 90 00

Deutschland
Glaxo Wellcome GmbH & Co.
Industriestraße 32 - 36
D-23843 Bad Oldesloe
Tel: +49 40 415 230

Ελλάδα
Glaxo Wellcome α.ε.β.ε.
Λεωφ. Κηφισίας 266
GR-152 32 Χαλάνδρι
Τηλ. +30 1 68 82 100

España
Glaxo Wellcome S.A.
Parque Tecnológico de Madrid
c/ Severo Ochoa 2
28760 Tres Cantos
E-Madrid
Tel: +34 91 80 70 30 1

France
Laboratoire Glaxo Wellcome
100, route de Versailles
F-78163 Marly Le Roi Cedex
Tel: +33 1 39 17 80 00

Ireland
Glaxo Wellcome Ltd
PO Box No. 700
Grange Road
Rathfarnham
IRL-Dublin 16
Tel: +353 1 298 4733

Italia
Glaxo Wellcome S.p.A.
Via Alessandro Fleming, 2
I-37100 Verona
Tel: 045 9218111

Luxembourg
Glaxo Wellcome S.A.
Boulevard du Triomphe 172
B-1160 Bruxelles
Belgique
Tel: + 32 2 676 57 11

Nederland
Glaxo Wellcome B.V.
Huis ter Heideweg 62
NL-3705 LZ Zeist
Tel: +31 30 6938100

Österreich
Glaxo Wellcome Pharma GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 6
A-1140 Wien
Tel: +43 1 97075-0

Portugal
Glaxo Wellcome Farmacêutica Lda
R. Dr. António Loureiro Borges, N°3
Arquiparque - Miraflores
P-1495 Algés
Tel: +351 1 4129500

Sverige
Glaxo Wellcome AB
Box 263
S-431 23 Mölndal
Tel: +46 31 670900

Suomi/Finland
Glaxo Wellcome Oy
PL 5/PB 5
FIN-02271 Espoo/02271 Esbo
Tel: +358 9 867 867

United Kingdom
Glaxo Wellcome UK Ltd
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT-UK
Tel: +44 181 990 9000

Foglio illustrativo
Pritor 80 mg Compresse
Telmisartan

Per cortesia, legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a prendere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene delle importanti informazioni sul farmaco. Se ha dei dubbi o desidera fare delle domande, consulti il suo medico o il farmacista. Tenga presente che questo farmaco è solo per lei. Solo il medico lo può prescrivere. Non lo dia mai ad un'altra persona, anche se ha sintomi simili ai suoi.

Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe volerlo leggere ancora.

Il farmaco si chiama Pritor 80 mg compresse.

Descrizione completa del principio attivo e degli eccipienti
Cosa contiene Pritor 80 mg compresse?

Ogni compressa contiene il principio attivo telmisartan. Gli eccipienti sono: polividone, meglumina, sodio idrossido, magnesio stearato e sorbitolo.

Ogni compressa rilascia una dose di 80 mg di telmisartan.

Pritor 80 mg compresse è contenuto in blister, in confezioni da 14, 28, 56, 98, 280 compresse.

Gruppo farmacoterapeutico
Cos'è Pritor?

Pritor appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti del recettore dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza presente nel corpo che costringe i vasi sanguigni rendendo più difficoltoso il passaggio del sangue attraverso di essi, ciò causa l'aumento della pressione sanguigna. Pritor blocca questo effetto dell'angiotensina II, causando un rilasciamento dei vasi sanguigni e riducendo così la pressione sanguigna.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Chi è il responsabile dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Pritor?

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito

Il produttore
Chi produce Pritor?

Glaxo Wellcome S.p.A.
Strada Asolana No. 68
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Indicazioni terapeutiche
Quando deve essere utilizzato Pritor?

Pritor compresse è utilizzato per il trattamento della pressione alta. Questa condizione è anche nota come ipertensione essenziale.

Il suo medico ha misurato la sua pressione sanguigna e l'ha trovata superiore alla media normale per la sua età. L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi può causare infarto, insufficienza renale o cardiaca, ictus o cecità. Normalmente, l'ipertensione non dà sintomi, prima che si verifichino tali danni. Per verificare se è o no nella media è necessario pertanto provvedere alla misurazione della pressione sanguigna.

L'ipertensione può essere trattata e controllata con farmaci quali Pritor. Il suo medico può averle raccomandato di modificare il suo tipo di vita, per aiutarla a ridurre la pressione sanguigna (dimagrire, evitare di fumare, ridurre l'assunzione di alcool e la quantità di sale nella dieta).
Inoltre, il suo medico può suggerirle la pratica regolare di esercizio fisico moderato (non affaticante), come camminare e nuotare.

Controindicazioni
Quando non deve prendere Pritor?

Non prenda Pritor se:
- è allergico a telmisartan o ad uno dei componenti di Pritor compresse
- è incinta, crede di essere incinta o ha pianificato una gravidanza
- sta allattando
- ha un'ostruzione biliare (un problema nel drenaggio della bile dalla cistifellea)
- soffre di malattie epatiche gravi
- soffre di malattie renali gravi

La sicurezza e l'efficacia di Pritor nei bambini e nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Precauzioni speciali per l'uso
Quando deve prendere Pritor soltanto dopo aver consultato il suo medico?

Per cortesia, informi il suo medico se soffre di:
- malattie renali o è stato sottoposto ad un trapianto renale
- malattie epatiche
- vomito eccessivo o diarrea
- mal di stomaco
- problemi cardiaci
- livelli di aldosterone aumentati

Deve anche informare il suo medico se:
- segue una dieta iposodica
- ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio
- ha alti livelli di potassio nel sangue

Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione
Può prendere Pritor con altri farmaci?

Deve informare il suo medico se sta assumendo altri farmaci, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica.

Normalmente Pritor non interagisce con il cibo o con la maggior parte dei farmaci che potrebbe assumere. Se sta prendendo integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, farmaci potassio-risparmiatori (come alcuni diuretici), farmaci che contengono litio, digossina, possono essere opportune particolari precauzioni (ad es. esami del sangue).

Gravidanza e allattamento
Che cosa succede se lei è in gravidanza o se sta allattando?

Pritor non deve essere utilizzato durante la gravidanza o se lei sta allattando (Vedere *"Quando non deve prendere Pritor?"*). Prima di pianificare una gravidanza si deve passare ad un trattamento alternativo.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchine
Può guidare un'automobile o utilizzare macchinari mentre prende Pritor?

E' improbabile che Pritor interferisca con la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Comunque, occasionalmente si possono verificare vertigini o sonnolenza durante il trattamento dell'ipertensione. Se si verificano questi effetti, consulti il suo medico prima di iniziare tali attività.

Istruzioni per un uso corretto
Qual'è la dose di Pritor che deve prendere e quando?

Pritor 80 mg compresse è solo per gli adulti e non deve essere somministrato ai bambini. Prenda il farmaco come le è stato detto dal suo medico. Deve continuare a prendere Pritor ogni giorno per il periodo indicato dal suo medico affinchè la sua pressione rimanga sotto controllo. Se non è sicuro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Le compresse devono essere deglutite con dell'acqua.

La dose consigliata per la maggior parte dei pazienti è di una compressa da 40 mg al giorno per controllare la pressione sanguigna per un periodo di 24 ore. Comunque, qualche volta il suo medico potrebbe consigliarle sia una dose più bassa: metà compressa da 40 mg, sia una dose più alta: 2 compresse da 40 mg o una compressa da 80 mg. In alternativa, telmisartan può essere usato in associazione con un diuretico come l'idroclorotiazide, con il quale è stato dimostrato che si ottiene un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan.

Nei pazienti con malattie epatiche non deve essere superata la dose abituale di 40 mg al giorno.

Cosa fare quando non sono state prese una o più dosi
Cosa deve fare se non prende una dose?

Se dimentica di prendere il farmaco, lo prenda non appena se ne ricorda, nello stesso giorno. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo; non deve prendere una dose doppia.

Cosa fare in caso di sovradosaggio
Cosa deve fare se ha preso troppe compresse di Pritor in una volta?

E' importante attenersi alla dose indicata dal suo medico. In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, non esiti: chieda al suo medico cosa fare o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Descrizione degli effetti collaterali
Quali effetti collaterali può causare Pritor?

Gli effetti collaterali di Pritor sono risultati normalmente lievi e transitori. In alcuni pazienti sono stati riportati i seguenti effetti collaterali:

- crampi alle gambe, dolori alla schiena, al torace, dolori muscolari o alle articolazioni;
- raffreddore o sintomi di tipo influenzale, mal di gola, tosse;
- diarrea, malessere, mal di stomaco;
- sanguinamento gastrointestinale; questo effetto collaterale si è verificato principalmente nei pazienti con storia di ulcere gastriche o duodenali o altri disturbi gastrici;
- cefalea, stanchezza, vertigini, ansia, depressione, difficoltà nel prendere sonno;
- infezioni del tratto urinario, sinusite, eritemi cutanei, palpitazioni.

E' stato riportato un unico caso di gonfiore del viso (angioedema).

Se accusa questi sintomi, se persistono o diventano problematici, consulti il suo medico. Se accusa altri effetti collaterali non citati in questo foglio illustrativo o non è sicuro sull'effetto di questo prodotto, consulti il suo medico o il farmacista.

Data di scadenza
Per quanto tempo può conservare Pritor compresse?

Non utilizzi le compresse dopo la data di scadenza che è stampata sulla confezione.

Modalità di conservazione
Come conservare Pritor compresse?

Non conservare sopra i 30 °C. Tolga le compresse dalla loro confezione solo quando le deve prendere.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Data di ultima revisione del foglio informativo

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, per cortesia contatti i rappresentanti locali del Titolare di AIC:

Belgique/België/Belgien
Glaxo Wellcome S.A./N.V.
Boulevard du Triomphe 172 Triomflaan
B-1160 Bruxelles/Brussel
Tel: +32 2 676.57.11

Danmark
Glaxo Wellcome a/s
Nykær 68
DK-2605 Brøndby
Tel: +45 36 75 90 00

Deutschland
Glaxo Wellcome GmbH & Co.
Industriestraße 32 - 36
D-23843 Bad Oldesloe
Tel: +49 40 415 230

Ελλάδα
Glaxo Wellcome α.ε.β.ε.
Λεωφ. Κηφισίας 266
GR-152 32 Χαλάνδρι
Τηλ. +30 1 68 82 100

España
Glaxo Wellcome S.A.
Parque Tecnológico de Madrid
c/ Severo Ochoa 2
28760 Tres Cantos
E-Madrid
Tel: +34 91 80 70 30 1

France
Laboratoire Glaxo Wellcome
100, route de Versailles
F-78163 Marly Le Roi Cedex
Tel: +33 1 39 17 80 00

Ireland
Glaxo Wellcome Ltd
PO Box No. 700
Grange Road
Rathfarnham
IRL-Dublin 16
Tel: +353 1 298 4733

Italia
Glaxo Wellcome S.p.A.
Via Alessandro Fleming, 2
I-37100 Verona
Tel: 045 9218111

Luxembourg
Glaxo Wellcome S.A.
Boulevard du Triomphe 172
B-1160 Bruxelles
Belgique
Tel: + 32 2 676 57 11

Nederland
Glaxo Wellcome B.V.
Huis ter Heideweg 62
NL-3705 LZ Zeist
Tel: +31 30 6938100

Österreich
Glaxo Wellcome Pharma GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 6
A-1140 Wien
Tel: +43 1 97075-0

Portugal
Glaxo Wellcome Farmacêutica Lda
R. Dr. António Loureiro Borges, N°3
Arquiparque - Miraflores
P-1495 Algés
Tel: +351 1 4129500

Sverige
Glaxo Wellcome AB
Box 263
S-431 23 Mölndal
Tel: +46 31 670900

Suomi/Finland
Glaxo Wellcome Oy
PL 5/PB 5
FIN-02271 Espoo/02271 Esbo
Tel: +358 9 867 867

United Kingdom
Glaxo Wellcome UK Ltd
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT-UK
Tel: +44 181 990 9000

99A6350

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(2651456/1) Roma Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale Piazza G. Verdi, 10 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:

annuale	L.	508.000
semestrale	L.	289.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:

annuale	L.	416.000
semestrale	L.	231.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:

annuale	L.	115.500
semestrale	L.	69.000

Tipo B Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

annuale	L.	107.000
semestrale	L.	70.000

Tipo C Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

annuale	L.	273.000
semestrale	L.	150.000

Tipo D Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

annuale	L.	106.000
semestrale	L.	68.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

annuale	L.	267.000
semestrale	L.	145.000

Tipo F - *Completo*. Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):

annuale	L.	1.097.000
semestrale	L.	593.000

Tipo F1 Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):

annuale	L.	982.000
semestrale	L.	520.000

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale · *parte prima* · *prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	162.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	105.000
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999
(Serie generale - Supplementi ordinari Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	474.000
Abbonamento semestrale	L.	283.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 167-864035